#### @日本国特許庁(IP)

① 特胜出願公開

# @ 公開特許公報(A) 平3-141261

⑩Int.CL.\* 歳別紀号 庁内整理番号 ⊕公開 平成3年(1991)6月17日 C 07 D 231/14 A B E 7451—4 C 7475—4 C A S I K 31/415 A B E 7451—4 C A S I K 31/415 A A H C 7451—4 C 74

回発明の名称 ピラゾール誘導体、その製造法およびそれを含有する医薬組成物

**釣特 顕 平2-252319** 

②出 願 平2(1990)9月20日

優先権主張 ❷1989年 9 月22日❷イギリス(GB)⑩8921466.2

ᡚ1990年4月12日❷イギリス(GB)ᡚ9008399.9

⑦発明者松尾 昌昭 大阪府豊中市中核塚5-4-12⑦発明者 辻 喜良 大阪府岸和田市畑町170

②発明者小西信清京都府長岡京市栗生田内22-7

**70**発明者,中村 克 哉 兵庫県神戸市東灘区御影山手2T目22-20-306

⑦出 顧 人 蘇沢薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号

29代理人 弁理士青木 高

1.発明の名称

有する医薬組成物 2、特許請求の範囲

(1) 太

R<sup>3</sup> R<sup>2</sup> [1]

【 東中、 R<sup>1</sup> は低級アルキル高、ハロゲン原子、 性級アルコキレ高、低級アルキルナゴ高、低級ア ルキルスルフィニル高、低級アルキルスルホニル 点、 永顧高、低級アルキルスルホニル ニトロ高、アミノ高、低級アルキルで11 高、ア レルアミノ高力よび低級アルキルで11 元。ア リムからなる利より選ばれた震談画で競技されて いてもよいアリール高、またには滑渡高毛、 R<sup>2</sup> ルキルスルフィニル基、アミノ基、低級アルキル

ル)アミノ基、水酸基もしくはアシル基で最換さ

れたアリール墓:または係級アルキルテオ墓、佐

スルホニル系で整換された複素環系であるか、またはR<sup>1</sup> が能験アルキルテオ基、低級アルキルスルコミル基、低級アルキルスルホニルス・ストリス、ニトロ 基、低級アルキルスルホニルオ・シ基、ニトロ 基、アミノ基、低級アルキルアミノ高、アシルア ミノ素が最終である。アンルアミノ素のアント シスをおより選ばれた整換器で置換されたアリー ル高:または検索形置である)で変わされる化合 物およびチの単。

(2) R2 が水素原子: アミノ高、低級アルキルア ミノ基もしくはアンルオキシ高で関係されたメデ ルボ: に級アルキル馬: シクロ ( 延設) アルキル ボ、アリール素対よび水酸系からなる可より選ば 化た置換系で置換されていてもよいかんパモイル ぶ: 低級アルコキシ基で置換されていてもよい配 設アルコナノル高: 横葉環カルボニル高: アンル アミノ高: シアノ高: ハロゲン原子: 低級アルキ ルテオ高: 低級アカキルスルフィニル高: 低級ア ルキルスルホニル高: 文に核素環高である請求 ペ(1)に記載の化を物。

合物。 (8) 宏

- (3) R<sup>3</sup> がアリール高さたは複素機高を示し、それぞれ低級アルキルテォ高、低級アルキルスルフィニル高もしくは低級アルキルスルホニル基で 置換されている関求項(2)に記載の化合物。
- (4) R<sup>5</sup>が低級アルキルデオ基、低級アルキルス ルフィニル基もしくは係級アルキルスルホニル基 で電換されたアリール基である請求項(3)に記載 の化合物。
- (5) R<sup>1</sup> がハロゲン原子で置換されたフェニル高 せ、R<sup>2</sup> がシアノ高せ、R<sup>3</sup> が延続アルキルテま 系、低級アルキルスカフミニル高もしくは延続ア ルキルスルホニル高で置換されたフェニル高であ る換表項(5)に記載の化金物。
- (5) 1 (4 フルオロフェニル) 5 [4 -(メテルスルホニル)フェニル]ピラゾール - 3 - カルボニトリルである請求項(5)に記載の化合物。
- (7) 1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]ピラゾール-3-カルポニトリルである請求項(5)に記載の化

は低級アルキル基、低級アルキルテオ基、低級ア ルキルスルフィニル基、ハロゲン原子、アミノ **塩、低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基、低** 級アルキル(アシル)アミノ蒸、低級アルコキシ 其、シアノ基、水酸薬もしくはアシル菜で置換さ れたアリール基;または低級アルキルチオ基、低 袋アルキルスルフィニル基もしくは低級アルキル スルホニル基で置換されていてもよい複響環基を 示す。但し、R<sup>2</sup> がカルボキシ基、エステル化さ れたカルポキシ基またはトリ(ハロ)メテル基で ある場合、R<sup>3</sup> は低級アルキルテオ基、低級アル キルスルフィニル恙、アミノ恙、保級アルキルア ミノ基、アシルアミノ基、体級アルキル(アシ ル ) アミノ基、水酸蒸もしくはアシル基で量換さ れたアリール基:または低級アルキルテオ基、低 袋アルキルスルフィニル基もしくは体級アルキル スルホニル基で関挽された複素現基であるか、ま たはRIが低級アルキルテオ基、低級アルキルス ルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、水酸 灰、低級アルキルスルホニルオキシ茲、ニトロ 点、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アシルア ミノ高および低級アルキル(アシル)アミノ高か らなる群より溜ばれた置換器で置かされたアリー ル高:または推索調塞である]で載わされる化合 物またはその塩の製造はであって、

a) 武

で表わされる化合物またはその塩を式 R<sup>1</sup>-NH-NH。 [II]

で変わされる化合物またはその塩と反応させて ま

で変わされる化合物またはその塩(前記式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  はそれぞれ前記定義の通りであ

で渡わされる化合物またはその塩を式

R1-NH-NH2 (1

で表わされる化合物またはその塩と反応させて、

で扱わされる化合物またはその数(剪記式中、  ${\bf R}^1$  、  ${\bf R}^2$  、  ${\bf R}^3$  はそれぞれ前記定義の乗りである)を得るか、

d) 🛣

れる化合物またはその塩を酸化反応に作

る)を得るか、

b) 式

であわされる化合物またはその塩を式

R1-NH-NH2 [M]

で表わされる化合物またはその塩と反応させて、

R<sup>8</sup> N 2 N 2 V 2 R 4 R 2 N N

で変わされる化合物またはその塩(前記式中、  $\mathbb{R}^1$  、  $\mathbb{R}^2$  、  $\mathbb{R}^3$  はそれぞれ前記定義の通りである)を得るか、

c) 太

して、女

e) #

で変わされる化合物またはその塩(前記式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>はそれぞれ前記定義の選りであり、R<sup>8</sup>はアリール高または複繁層高を示し、それぞれ低 級アルールのまたは複繁層高を示し、それぞれ低 級アルールをまたは複繁度高を示し、それぞれ低級ア リールをまたは複繁度高を示し、それぞれ低級ア ルートスルス・コーム高または低級アルチルスルホ ニル高で度換されている)を得るか、

R<sup>3</sup> R<sup>2</sup> [III]

表わされる化合物またはその塩を脱エステル化

反応に付して、ま

で変わされる化合物またはその塩(前起式中、 R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>はそれぞれ前起定義の通りであり、R<sup>2</sup>。 はエステル化されたカルボキレ基を示す)を得る か、

f) &

で表わされる化合物またはそのカルボキシ基における反応性誘導体またはその塩をアミンまたはホルムアミドおよびアルカリ金属アルコキシドと反応させて、式

で 裏 わされる 化合物 または その 塩 ( 前 起 式中 、 R <sup>1</sup> 、 R <sup>3</sup> は それぞれ前 記定 義 の 遇 り で ある ) を 待 る か 、 b) 犬

で変わされる化合物またはその塩を避元反応に付 して、式

で乗わされる化合物またはその城(前起丈中、 R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>はそれぞれ前起定義の通りであり、R<sup>2</sup> は低級アルキル基、ブリール基、シクロ(低級) アルキル基および未録基からなる群より選ばれた 度換基で度換されていてもよいカルバモイル基ま たか、全食育填棄復カルボニル基を示す)を得る か、

a) 女

で表わされる化合物またはその塩を脱水反応に付 1. T \*\*

で表わされる化合物またはその塩(前記式中、  $\mathbf{R}^1$ 、  $\mathbf{R}^3$ はそれぞれ前記定義の通りであり、  $\mathbf{R}^2$ は低級アルキル基で置換されていてもよいカルバモイル番も、  $\mathbf{R}^2_4$ は低級アルキル基で置換されていてもよいフェンメテル基を示す)を得るか、

で変わされる化合物またはそのカルボキシ薬にお ける反応性制導体またはその塩を式

CH<sub>2</sub>(COOR<sup>4</sup>)<sub>2</sub> [N] で表わされる化合物と反応させ、次いで得られた 生成物も加水分解に付して、式

で 裏わされる 化合物 またはその 塩(前記式中 、 ${\bf R}^1$ 、  ${\bf R}^3$ はそれぞれ前記定義の通りであり、  ${\bf R}^6$ は 低級アルキル蓋を示す )を得るか、

j) 太

で変わされる化合物またはその塩を式 R<sup>4</sup>-OH [V] で変わされる化合物と反応させ、実

で表わされる化合物またはその塩(前記式中、 R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>はそれぞれ前記定義の通りである)を得るか、

り選ばれた屋換盖で屋換されていてもよいアリー ル 基または複素環筋を示し、R<sup>3</sup> は前記定義の通 りである)を得るか、

2 ) x

で表わされる化合物またはその塩を酸化反応に付 して、虫

で扱わされる化合物またはその塩(前記式中、 $R^{\frac{1}{b}}$  は低級アルキルチオ基で関換されたアリール基を、 $R^{\frac{1}{c}}$  は低級アルキルスルフィニル基もしく

k) 式

で表わされる化合物またはその塩を亜硝酸化合物 と反応させて、式

て変わされる化合物またはその数(前記式中、 R d は怪級アルキル高、ハロゲン原子、佐級アル コキシ高、佐級アルキルナオ高、佐級アルキルス ルフィニル高、佐級アルキルスルホニル高、水酸 高、佐級アルキルフルホニルオキン高、ニトロ 高、佐駅アルキルフミノ高、アレアラミノ高 び佐駅アルキル(アンル)フェノ高からなる群よ

は係級アルキルスルホニル基で**度換されたアリー** ル基も、 $\mathbf{R}^2$ 、 $\mathbf{R}^3$  はそれぞれ前記定義と何じで ある)を得るか、

m) sk

で要わされる化合物またはその塩を意元反応に付 して、式

で変わされる化合物 a たんせん 鬼 ( 解起 火中、  $R_d^1$  は ニトロ 基で配接された アリール 基を、  $R_o^1$  は アミノ 基で 配接 換された アリール 基 e 示し、  $R_o^2$  、  $R_o^3$  はそれぞれ 創定定義の通りである) e るか、

n) &

で表わされる化合物またはその塩をアシル化反応 に付して、式

で 避 わされる 化合物 またはその 類く 同記 文中 、 R t は低級アルキル底、ハロゲン 深子、 低級アル コキシ底、低級アルキルテオ底、 低級アルキルス ルフィニル底、 低級アルキルスルホニト D 底、 アシル アミン底 3 よび 低級アルキル (プラント) アミノ ありよび 低級アルキル(プラント) アミノ からなる 材より 選ばれた 環境 表で 里換されてい

もしくは低級アルキル(アシル)アミノ基で置換 されたアリール基も示し、 R<sup>2</sup> 、 R<sup>5</sup> はそれぞれ 般記室費の通りである)を得るか、

p) 太

で表わされる化合物またはその塩をアシル化反応 に付して、 せ

でおわされる化合物またはその塩(前記式中、 $R^3_{\alpha}$  はアミル版で優換されたアリール版を、 $R^3_{\alpha}$  はアシルアミノ版で開始されたアリール版を示し、 $R^1_{\alpha}$ 、 $R^2_{\alpha}$  はそれぞれ前記定義の通りである)を作るか、

てもよいアリール基または複素顕高も、R<sub>e</sub> はア シルアミノ裏を示し、R<sup>3</sup> は前記定義の違りであ ありを得るか

。) 史

で表わされる化合物をたはその塩もアルキル化反 応に付して、式

で扱わされる化合物またはその塩(前記式中、 $\mathbb{R}^1_g$  はアミノ蒸もしくはアシルアミノ蒸で産焼されたアリール基を、 $\mathbb{R}^1_g$  は低級アルキルアミノ基

a) st

で変わされる化合物またはその塩をアシル化反応 に付して、式

r) 或

で表わされる化合物またはその塩もアルキル化反 応に付して、式

で乗わされる化合物をたはその版(前記式中、 R<sup>3</sup> はアミノ基もしくはアシルアミノ基で微鏡さ れたアリール基を、R<sup>2</sup> は低級アルキルアミノ基 もしくは怪級アルキル(アシル・フェノ 裏で まれたアリール画を示し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> はそれぞれ 前記定義の通うである)を得るか。 \*) 女

で変わされる化合物またはその塩を脱アシル化反 吃に付して、或

で乗わされる化合物 またはその版(別記式中、 $R^{1}_{A}$  はアシルアミノ高もしくは低級アルキル(アシル)アミノ高で関映されたアリール高を、 $R^{1}_{A}$  はアミノ高もしくは低級アルキルアミ  $R^{2}$  はそれぞれ 的記定義の通うである)を得るか。

t) 式

で表わされる化合物またはその塩を製アシル化反 応に付して、式

で思わされる化合物またはその部(前記丈中、 R M I インルアミノ高もしくは体験アルキル(ア レル)アミノ高・型焼されたアリール品を、R M I はアミノ高もしくは体験アルキルアミノ高で置換 されたアリール品を示し、R I 、R I はそれぞれ 前記定義の違うである)を るか、 ...



で表わされる化合物またはその塩をアジド化合物 と反応させて、式

で要わされる化合物またはその塩(前配式中、 $\mathbb{R}^1$ 、 $\mathbb{R}^3$  はそれぞれ前配定義の通りである)を得るか、

特別平3-141261(8)

で表わざれる化合物またはその塩を服硝酸化合物 と反応させ、次いで生成物をハロゲン化第一網と 反応させて、次

で 尽わされる化合物またはその塩(前記式中、 X はハログン原子を示し、 R<sup>1</sup>、 R<sup>3</sup> はそれぞれ前 足定義の通りである)を得るか、 v) 吹

で表わされる化合物またはその塩をシアン化第一 個と反応させて、式 R<sup>3</sup> CN [Im]

で変わされる化合物またはその塩(前記式中、 R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>はそれぞれ前記定義の通りである)を 得るか。

x) 式

で変わされる化合物またはその塩をハロゲン原子 と反応させて、式

で渡わされる化合物またはその塩(前配式中、 R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、Xはそれぞれ前配定機の通りであ る)を得るか、

であわされる化合物またはその塩を式

R<sup>I</sup>-NH-NH<sub>2</sub> [II] で扱わされる化合物またはその塩と反応させて、

で汲わされる化合物またはその塩(前記式中、 $\mathbf{R}^{6}$  は低級アルキルナオ高を示し、 $\mathbf{R}^{1}$  、 $\mathbf{R}^{2}$  、 $\mathbf{R}^{3}$  はそれぞれ前記涅義の通りである)を得ることを特徴とする前記載遊抜。

(9) 請求項(1)の化合物をたはその塩を有効成分 として合有する医薬組成物。

#### 3.発明の詳細な説明

この発明は新規なピラゾール誘導体およびその 塩に関する。

# 特期平3-141261(9)

さらに、目的化合物は高血糖をたは高脂血症が 原因となる疾患、および物理器系疾患をたは脳血 管疾患の治療薬および/または予防薬として有用 であることが動物される。

この発明の目的は抗炎症、鎮痛、抗血栓作用を 有する新娘かつ有用なピラゾール誘導体およびそ の塩を提供することにある。

この発明の値の目的は、前記ピラゾール誘導体 およびその塩の製造性を提供することにある。

[式中、R<sup>1</sup> は係級アルキル基、ハロゲン展子、 低級アルコキシ基、係級アルキルチオ基、係級ア ルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル 基、水酸基、低級アルキルスルホニルオキシ基、 ニトロ茶、アミノ茶、低級アルキルアミノ茶、ア シルアミノ基および低級アルキル(アシル)アミ ノ基からなる群より選ばれた微換基で置換されて いてもよいアリール基;または複素環基を、R2 は水素原子:アミノ茶、低級アルキルアミノ茶、 ハロゲン原子もしくはアシルオキシ基で管格され たメテル茲:アシル茲:アシルアミノ茲:シア ノ蒸;ハロゲン原子;佐袋アルキルテオ蒸;低 級アルキルスルフィニル基:または複素調益も、 R<sup>3</sup> は低級アルキル基、低級アルキルテオ基、低 級アルキルスルフィニル英、ハロゲン原子、アミ ノ基、低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基、 低級アルキル(アシル)アミノ蒸、低級アルコキ シ葛、シアノ蒸、水酸蒸もしくはアシル基で居物 されたアリール基:または低級アルキルテオ基、 低級アルキルスルフィニル基もしくは低級アルキ

この発明のさらに他の目的は、前記ピッソール 誘導体およびその医裏として許客される塩を有効 成分として含有する医養組成物を提供することに ある。

この発明のいま一つの目的は、設定ピッソール 誘導体力よびその医素として許幸される塩を用い で 実症症状、種々の疼痛、その他前記疾差の治療 抜わよびメ予切抜を提供することにある。 状炎症力よび禁錮仲用を持つピッソール 勝導 作のあるものは、例えば、カナダ特許1130808、 ョーロッパ特許出版公開等号272704分よび283220

この発明の目的化合物であるピラゾール誘導体 は新規であり、下記の一般式[[]で要わされる化 合物

に記載の如く、既に知られている。

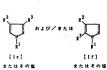
ルスルホニル基で塗接されていてもよい指索理案 . を示す。但し、R<sup>2</sup> がカルボキシ基、エステル化 されたカルボキシ蓋またはトリ(ハロ)メチル蓋 である場合、 R<sup>S</sup> は低級アルキルテオ基、低級ア ルキルスルフィニル基、アミノ基、低級アルキル アミノ基、アシルアミノ族、低級アルキル(アシ ル)アミノ基、水酸蒸もしくはアシル基で置換さ れたアリール蒸:または低級アルキルテオ基、低 級アルギルスルフィニル基もしくは低級アルキル スルホニル基で健康された複素環基であるか、ま たはR<sup>1</sup> が征扱アルキルチオ基、征級アルキルス ルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、水酸 基、係級アルキルスルホニルオキシ基. ニトロ 基、アミノ基、低級アルキルアミノ基。アシルア ミノ蓋および体級アルキル(アシル)アミノ基か らなる群より選ばれた重換基で屋換されたアリー **ル基;または検索療基である〕およびその塩であ** 

目的化合物[I]またはその塩は下記の製造法によって製造することができる。

# 製造法1

# 製造法 2

# 製造法 3



またはその塩



製造法 7



キシ茶における反 応性誘導体または その塩

またはその塩

[1n] [[0]

# 製造法 9

またはその塩

1) CH\_(COOR 4)

またはその塩

## [11] またはそのカルボキシ 盖における反応性勝謀

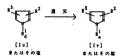
体またはその塩

[1p]

またはその塩

# 製造法10

# 製造法13



#### 製造法11

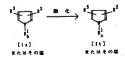
[1]

またはその塩

### 製造法14

# 製造法12

またはその塩



#### 製造法15

# 15 間 平 3-141261 (12)

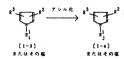
#### 製造法16



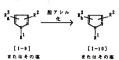
# 製造法19



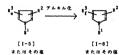
#### 製造法17



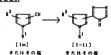
#### 製造法20



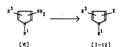
# 製造法18



#### 製造法21



#### 製造法22



またはその塩

またはその塩

またはその塩

#### 製造法25

またはその塩

# 

またはその塩

またはその塩

またはその塩

# 

またはその塩

#### 製造法24

[ 式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> はそれぞれ前記覚機の適 りであり、R<sup>3</sup> はアリール高または桜原環高で、 それぞれ値録アルキルナオ高で屋換されており、 R<sup>3</sup> はアリール高または桜原環高で、それぞれ値 設プルキルスルフィニル高もしくは値観アルキ ルスルホニル高で屋換されており、R<sup>2</sup> はエス

テル化されたカルボキシ基を、Rgは低級アルキ

ル基、アリール基、シクロ(仮設)アルキル基 および水酸基からなる群より選ばれた量換業で 屋換されていてもよいカルバモイル基または合 窒素複素調カルボニル基を、 R<sup>2</sup> は低級アルキル 基で置換されていてもよいカルバモイル基を、 Ra は低級アルキル基で置換されていてもよいア ミノメテル基を、R<sup>4</sup> は佐級アルキル菜を、R<sup>1</sup> は低級アルキル等、ハロゲン関子、低級アルコキ シ基、仮動アルタルテオ基、仮動アルカルスル フィニル基、低級アルタルスルホニル英、大助 基、低級アルキルスルホニルオキシ基、ニトロ 基、低級アルキルアミノ基、アシルアミノ基およ び低級アルキル(アシル)アミノ基からなる群よ り選ばれた仮換基で置換されていてもよいアリー ル基または複素選基を、 R L は低級アルキルテオ 基で置換されたアリール差を、 R d は低級アルキ ルスルフィニル蒸もしくは佐級アルキルスルホニ ル蒸で伝換されたアリール蒸を、 Ri はニトロ茶 で製換されたアリール基を、R<sup>1</sup> はアミノ基で置

換されたアリール基を、Rit低級アルギル基。 ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキル ナオ基、低級アルキルスルフィニル茶、低級アル キルスルホニル並、低級アルキルスルホニルオキ シ基、ニトロ基、アシルアミノ基および低級アル キル(アシル)アミノ茶からなる群より選ばれた 置接基で置換されていてもよいアリール業または 複素環基を、Rg はアシルアミノ基を、Rg はア ミノ基もしくはアシルアミノ基で電換されたア リール基を、Riは低級アルキルアミノ基もしく は低級アルキル(アシル)アミノ基で置換された アリール基を、R<sup>S</sup> はアミノ基で電換されたア リール菌を、Rg はアシルアミノ基で最終された アリール基を、R. はアミノ基で置換されたア リール基を、R t はアシルアミノ基で置換された アリール蒸を、 R st はアミノ蒸もしくはアシルア ミノ基で電換されたアリール基を、R<sup>B</sup> は低級ア ルキルアミノ蒸もしくは佐藤アルキル(アシル)ア

ミノ基で屋換されたアリール基を、R<sup>1</sup> はアシルアミノ基もしくは値級アルキル(アシル)アミノ 基で屋換されたアリール基を、R<sup>1</sup> はアミノ基も しくは低級アルキルアミノ基で置換されたアリー ル系を、R<sup>1</sup> はアシルアミノ基のもしくは値級アル キル(アンル)アミノ基で置換されたアリール を、R<sup>1</sup> はアシルアミノ基で置換されたアリール ま と、R<sup>1</sup> はアシルがよりは低級アルキルアミノ 基で度換されたアリール基を、发はカロゲン原子 を、R<sup>1</sup> は低級アルキルアコ素を示す。]

この明想書の以上の説明および以下の説明において、この発明の範囲に合まれる後々の定義の通 当な例を次に辞細に説明する。

「低級」とは特に説明ない限り、炭素原子1ないし6個を意味する。

「係数アルキル高」対よび「低級アルキルテオ 系」、「低級アルキルスルホニル高」、「低級ア ルキル(アシル)アミノ高」、「低級アルキルス ルフィニル高」、「低級アルキルス ルフィニル高」、「低級アルキルコ ルコ、の低級アルキル部分の適当な例としては、 系級状または分岐類状のもの、例えば、メナル 系級状または分岐類状のもの、例えば、メナル 高、エチル塞、プロビル塞、イソプロビル塞、ブ チル塞、イソプチル塞、ミーブナル塞、ペンテル 塞、ヘキシル塞などが挙げられ、それらの中でも メチル塞が肝ましい。

「怪験アルコキシ高」の適当な例としては、メ トキシ高、エトキシ高、プロポキシ高、イソプロ ポキシ高、ブトキシ高、イソプトキシ高、ヒーブ トキシ高などが挙げられ、それらの中でもメトキ シ高が存せられ、

「アリール裏」の適当な例としては、フェニル 裏、ナフチル裏などが挙げられ、それらの中でも フェニル裏が好ましい。

R<sup>1</sup>のアリール高は1ないし5個の既に述べた 如き収減高で配換されていてもよく、R<sup>3</sup>のア リール高は1ないし5個の既に述べた加き収換高 で置換されており、それらの中で6日ましい置検 高の数は1ないし3個である。

「復需確高」の適当な例としては、窒素原子、 厳素原子または硫質原子などのヘテロ原子を少な くども1個を含む単環式または多環式の動物また

#### 特 間 平 3-141261 (14)

#### は不飲和篠素理茶が挙げられる。

前記定義の「複素環業」の好ましい例としては、 寮書菓子1ないし4個を含む3ないし8員、より 好ましくは5ないし6負の不飽和複素単環基、例 えばピロリル並、イミダゾリル並、ピラゾリル 基、ビリジル基、ビリジル N - オキシド基、ジヒ ドロピリジル茶、テトラヒドロピリジル基、ピリ ミジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、トリ アジニル墓、トリアゾリル墓、テトラジニル墓、 テトラブリル基など;窒素原子1ないしも餌を含 むるないしる負、より打ましくは5ないし6員の 盤和複素単環基、例えばピロリジニル基、イミダ ゾリジニル基、ピペリジノ基、ピペテジニル基な ン:容素原子1ないし5個を含む不飽和総合模素 現基、佛えばインドリル基、イソインドリル基、 よンドリジニル本、ペンズイミダゾリル英、キノ りん茶、インキノりん茶、インググリル茶、ベン ゾトリアゾリル基など:酸素原子1ないし2個お び寮素原子1ないし3個を含む3ないし8員の不 飽和複素単環基、例えばオキサゾリル基、イソオ キサゾリル基、オキサジアゾリル基など: **酢**素原 子1ないし2個および窒素原子1ないし3個を含 **計るかいしま員の他別指案単理基、例えばモルホ** リノ基、シドノニル基など:酔素属子 1 ないし 2 信および容素原子1ないし3個を含む不飽和箱合 推索覆盖、例えばベンゾキサゾリル差、ベンゾキ サジアゾリル基など:破餐原子1ないし2個およ び窒素原子1ないし3個を含せるないし5員の不 如和指数単遺基、例えばチアゾリル基、イソチア ゾリル基、テアジアゾリル基など:硫黄原子1な いし2個を含む3ないし8員の不飽和複素単環 某、例えばチェニル蒸など;硫黄原子1ないし2 個および容素似子1ないし3個を含む不飽和総合 複葉環基、備えばベンゾチアゾリル薬、ベンゾチ アジアゾリル基など;酸素原子1個を含せるない し8曲の不飲和複素単環基、例えばフリル基など ;破銭原子1ないし2個を含む不飽和糖合復素環 基、例えば、ペンゾチエニル基など;酸素原子 1 ないし2個を含む不能和縮合複素環基、例えばべ ンゾフラニル蒸など;などが挙げられる。

前記「推索理案」は既に述べた如き収扱アルキル基で重換されていてもよく、それらの中でも好 ましいものはだロリジニル基、ドーイテルピペラ ジュル基、テトラゾリル基、テエニル基またはピ

「リクロ(佐藤)アルキル高」の好きしい例と しては、シクロプロピル高、シクロプナル高、シ クロペンナル高、シクロペキシル高などが挙げら れ、それらの中でもシクロプロピル高が好きし い。

(以下余白)

「ハロゲン原子」の好ましい例としては、ファ 素、塩素、臭素および妖素が挙げられ、それらの 中でもファ素が好ましい。

「保験アルキルアミノ(仮験)アルキル高」の 適当な何としては、モノーまたはびく低級アル キル)アミノ関連保験アルキル高、エナルア ミノブロビル高、メナルアミノニナル高、メナル アミノブロビル高、メナルアミノニナル高、エ ナルアミノメナル高、エナルアミノニケル高、エ ナルアミノブロビル高、エナルアミノへキシル 高、ジメナルアミノブロビル高、ジメナルアミノ エ ナル高、ジメナルアミノメナル高、ジノナル ミノへキシル高、ジェナルアミノア・カ ミノへキシル高、ジェナルアミノブロビル ボーシー・シェナル 高、ジェナルアミノブロビル 高、ジェナルアミノニャル高などが挙げられる ス・フェナルアミノへキシル高などが挙げられる。

「低級アルキルアミノ蒸」および「低級アルキ ルアミノメナル蒸」における低級アルキルアミノ 部分の適当な何としては、モノーまたはジ(低級 アルキル)アミノ蒸、例えばメナルアミノ蒸、エ

# 特別平3-141261(15)

ナルアミノ苗、ジメナルアミノ苗、ジェナルアミ ノ基などが挙げられる。

「ハロ(低級)アルキル高」の適当な何として は、クロロノナル高、プルオロメナル高、プロモ メナル高、プフルオロメナル高、少りロロメナル 高、トリクロロメナル 高、トリクロロメナル 高、2-フルオロエナル高などが挙げられる。

「アシル基」およびドアシルオキシ基」、「ア シルブミノ高」、「佐設アルキル(アシル)アミ ノ高」に対けるアシル部分の適当な何としては、 カルボキシ高:エラテル化されたカルボキシ高; 佐設アルキル高、シクロ(佐設)アルキル高、ア リール高および水酸高からなる群より選ばれた屋 族高で置換されていてもよいカルバモイル高; 銀アルコキシ高で置換されていてもよい佐設アル カノイル高;横原側カルボニル高。低級アル スルホニル高などが挙げられる。

エステル化されたカルボキシ高は電換または無 電換低級アルコキシカルボニル高(例えばメトキ シカルボニル高、エトキシカルボニル高、プロボ キシカルボニル高、ブトキシカルボニル高、へキ シルオキシカルボニル高、2 - ロードエトキシカ ルボニル高、2 - 2 : 2 : 1 - トリクロロエトキシカル ボニル高など)、関独さたは無置換アリールオキ シカルボニル高(例えばフェノキシカルボニル 高、4 - ニトロフェノキシカルボニル高、2 - ナ フテルオキシカルボニル高など)、置数さたは無 変換アル(延安)アルコキシカルボニル高(何え ばベンジルオキシカルボニル高、フェネテルオ レカルボニル高、ペンズヒドリルオキシカルボニル高な に、ニートロペンジルオキシカルボニル高な ど)などであってよい。

保留アルカノイル高としてはポルミル高、アセナル素、プロピオニル高、プナリル高、イソプチリル高、パレリル高、イソパレリル高、ピパロイル高、ペキサノイル高などが挙げられる。

「複素環カルポニル薬」における複素項部分と しては、「複素模薬」で例示したものと向じであ る。

「復素復力ルポニル基」の適当な例としては、 ピロリジニルカルポニル基、イミグリジニルカ ルポニル基、ピペリジンカルポニル とペリジ ニルカルポニル基、ドーメナルピペリジニルカル ポニル高などの含葉素複素調カルポニル基が挙げ られ、それらの中でも好ましいものはピロリジニ ルカルボニル基をは ドーメナルピペッジニルカ ルボニル基である。

「低級アルキルスルホニル基」の適当な例としてはメナルスルホニル基、エナルスルホニル基、 プロピルスルホニル基などが挙げられ、それらの 中でもメナルスルホニル基が好ましい。

「低級アルキルスルフィニル高」の適当を倒と しては、メナルスルフィニル高、エナルスルフィ ニル高、プロビルスルフィニル高などが挙げら れ、それらの中でもメナルスルフィニル高が好ま しい。

目的化合物[1]の塩の適当な例としては、慣用の無酸性の塩であって、酸付加塩、例えば無機酸との付加塩(例えば、塩酸塩、皂化水素酸塩、硫

級医、排験塩などう、有機酸との付加塩(例えば、機酸塩、酢酸塩、トリフルオの酢酸塩、マレイン酸塩、脂石酸塩、メリンスルルン酸塩、ベンゼンスルルン酸塩、ドルエンスルルン酸塩など)、アミノ酸との塩(例えば、アルギニン酸塩、グルタミン酸塩など)、全属塩、例えばアルカリ金属塩(例えば、カトリューの土塩、カリウム塩など)カンモニウム塩、不分ネシウム塩(例えば、カルウム塩、マグネシウム塩(例えば、カルウム塩、マグネシウム塩(例えば、カルウム塩、マグネシウム塩(例えば、カルウム塩、マグネシウム塩(例えば、カルウム塩、マグネシウムビグ・アンモン塩、マグカンダイビクをビグ・マグラング

目的化合物[I]の製造法を次に詳細に説明する。

#### 製造法1

化合物[Ie]またはその塩および/または化合物[Ib]またはその塩は、化合物[Ie]またはその塩は、化合物[Ie]またはその塩と反応させて製造することができる。

化合物[IIa]および[II]の塩の適当な例としては、化合物[I]で示したものと同じものを例示することができる。

この反応は、連常、アルコール(例えば、メタ ノール、エタノールなど)、ジオキサン、テトラ ヒドロファン、酢酸、その他反応に駆影響を及ぼ さない有様形成などの慣用の溶成中で行われる。

反応推廣は特に推定されず、適常、加熱下で反 応は行われる。

#### 製造法2

化合物[Ie]またはその塩および/または化合物[Ie]またはその塩は、化合物[Ib]またはその塩は、化合物[Ib]またはその塩を化合物[I]またはその塩と反応させて製造することができる。

化合物[16]および[11]の塩の遺当な例としては、化合物[1]で示したものと同じものが挙げられる。

この反応は、製造法1と実質的に同様の方法で 行われるので、この反応の反応様式ならびに反応 条件(備えば、雑様、反応指摩など)4製造法1 に示した適りでよい。

#### 製造法3

化合物[Ie]またはその塩および/または化合物[Ie]またはその塩は化合物[Ie]またはその塩は化合物[Ie]またはその塩と反応させることにより製造することができる。

化合物[Ic]および[II]の塩の適当な例として は化合物[I]で示したものと同じものが挙げられ

この反応は製造法1と実質的に同様に行われる ので、この反応の反応様式および反応条件(例えば、 がは、反応極度など)も製造法1に示した進 りでよい。

#### 製造抜 6

化合物[Ib]またはその塩は化合物[Is]または その塩を酸化剤と反応させることにより製造する ことができる

適当な酸化剤としては、過酸化水素、ジョーンズ試薬、過酸(例えば、過酢酸、過安息香酸、m-クロロ過安息香酸など)、クリム酶、過マンガ

### ン酸カリウム、過灰素酸アルカリ金属(例えば、 調圧素酸カリウムなど)などが挙げられる。

この反応は、差常、酢酸、ジクロロメタン、ア セトン、酢酸ユテル、クロロホルム、水、アル ロール(例えば、メタノール、エタノールなど) などの反応に悪影響を及ぼさない疳滅中で行われ ふ。

反応進度は特に設定されず、通常、冷却ないし 加進下で反応は行われる。

この反応では、R<sup>1</sup> が任象アルキルアオ高で度 接されたアリール基計よび/またほ民<sup>2</sup> が任象ア ルキルフオ高である化合物[1<sub>8</sub>]を取引化合物と て用いる場合、R<sup>1</sup> が保象アルキルスルフィニ ル高または低級アルキルスルホニム基で要換され たアリール高力よび/またはR<sup>2</sup> が低級アルキル スルフィニル高または低級アルキルスルホニル高 である化合物[1<sub>8</sub>]が反応条件によって待られる ことがある。これらの場合もこの反応の範囲に合 まれるものである。

#### 解游井 5

化合物[13]およびその塩は化合物[13]または その塩を駅エステル化反応に付すことによって製 造することができる。

この反応は、加水分解、遺元などの常法に従っ て行われる。

加水分解は塩基まとはルイス酸を含む酸の存在下で行うことが好ましい。適当な塩基としては、 無機塩基および有機塩基、例えば、アルカリ金原 切えば、ナトリウム、カリウムなど)、アルカ リ土類金属(例えば、マグネシウム、カルシウム など)、それらの水酸化物もしくは武酸塩もしく は皮酸水黄塩、ドリアルキルアミンで(例えば、ト リメテルアミン、トリエテルアミンなど)、 だコ リン、1.5 - ジアザビンクロ[4.3。0]ウンデセ ンー 7 などが挙げられる適当な酸としては、有 酸粒(例えば、酸散、耐酸、プロピエン酸、トリ クロロ酚酸、トリアルオロ粉酸など)、 組織 クロロ酚酸、トリアルオロ粉酸など)、 組織

# 特別平3-141261(47)

(何えば、塩酸、臭化水素酸、狭化水素酸、硫酸など)およびルイス酸(例えば、三臭化ホウ素など)などが挙げられる。

反応は、通常、水、アルコール(例えば、ノタ ノール、エタノールなど)、幅化メナレン、テト ラとドロフラン、それらの配合物、その他反応に 窓形響を及ぼさない前様などの指棋中で行われ 6. 液状の温素または酸は疳様としても用いるこ とができる。反応歯度は特に限定されず、通常、 冷却ないしか属でで度応は行われる。

反応は、エステル部分、例えば、4 - ニトロベンジル、2 - ロードエテル、2・2・2 - トリクロロエナルなどの数単に好道に用いることができる。 脱離反応に適用できる意気力能としては化学 選及力はび接触量気が挙げられる。

化学展元に用いられる適当な選先利としては、 金属(病人ば、痛、医命、数など)または金属化 令物(例人ば、塩化クロム、酢酸クロムなど)と 有級もしくは無意数(例人ば、無数、酢酸、プロ ビスンスル ホン酸、塩酸、臭化水素酸など)との組合であ \*

機能電気に用いられる運動な無線としては、血 金数版に例えば、白金銀、白金銀線、コ ロイド白金、酸化白金、白金銀など)、パタジウ 無数度の別えば、パタジウム機能、パラジウム 風、酸化パラジウム、パラジウム膜、コロイドパ ラジウム、パラジウムー硬酸パリウム、パラジウム に、酸化パラジウムー硬酸パリウム、パラジウム に、速元ニャケル、酸化ニッケル、ラネーニッケ ルなど)、ロバルト始端に例えば、電元ロバル ト、ラネーロバルトなど)、領熱線に例えば、電 元表、ラネー線など)、領熱線に例えば、電 元表、フォー線など)、領熱線に例えば、電 ののか挙げられる。

選元は、湯常、水、アルコール(例えば、ノケ ノール、エクノール、プロパノールなど)、N、 N - ジメテル ホルストド さたはそれらの混合物 など反応に悪影響を及ぼさない慣用の節鍵中で行 われる。さらに、化学電元に用いられる問題論が

様状の場合、これらは溶媒としても使用することができる。また、接触量元に用いられる溶媒の適当な例としては、耐配溶媒、その他ジェナルエーケル、ジオキサン、テトタヒドロフランなどの使用の溶媒またはそれらの最合物が挙げられる。

反応進度は特に限定されず、通常、冷却ないし 加趣下で反応は行われる。

この反応では、R<sup>1</sup> が低級アルコキシ基で散換されたアリール基である化合物[Ii]を取料化合物として用いる場合、R<sup>1</sup> が水酸塩で電換されたアリール基である化合物[Ii]が反応条件によって待られることがある。これらの場合もこの反応の範囲に含まれるものである。

#### 都油 株 6

化合物[11]またはその版は化合物[1]または そのカルボキシ基における反応性関連体またはそ の版をアミンまたはホルムアミドおよびアルカリ 会属アルコキシドと反応させることによって製造 することができる。 「アミン」の運動な例としては、アンモニア、 体験アルキルアミン、アリールアミン、シクロ (体限)アルキルアミン、佐級アルキルヒドロキ シルアミン、アミノ酸、含葉液質環境化合物な どが挙げられる。

低級アルキルアミンとしては、モノーまたはジ (低級)アルキルアミン、例えば、メテルアミ ン、エナルアミン、プロピルアミン、イソプラル ルアミン、ブナルアミン、イソプラルアミン、グ ナルアミン、ヘモシルアミン、ジノテルアミン、 ジェナルアミン、ゾプロピルアミン、ジブテ ルアミン、ジーインプロピルアミン、ジペンテル アミン、ジペキシルアミンなどが挙げられ、それ らの中でもメテルアミンまたはジメテルアミンが 野きしい

ブリールアミンとしては、アニリン、ナフテル ブミンなどが挙げられる。シクロ(低級)アルキ ルフミンとしてはシクロプロゼルアミン、シクロロ ブナルアミン、シクロペンテルアミン、シクロへ サンルアミンなどが挙げられ、それらのロサム野

## 特開平3-141261(18)

ましいものはシクロプロピルアミンである。 低級アルキルヒドロキシルアミンとしては、メ ナルヒドロキシルアミン、エナルヒドロキシルア ミン、プロピルヒドロキシルアミン、ガチルヒド ロキシルアミン、イフプロピルヒドロキシルアミン などが挙げられ、それらの中でもメテルヒドロ キシルアミンが得ましい。

アミノ酸としては、グリシン、アラニン、βー アラニン、イソロイシン、テロシンなどが挙げられ、それらの中でもグリシンが好ましい。

合質素複素関実化合物としては、N含有または N および 5 合有または N および 0 合有 5 ~ 8 員の 動和復素になる物、例えば、ピロリジン、くは ダゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、N ~ (低 級 ) アルキルピペラジン(例えば、N ~ メテルピ ペラジン、N ~ エテルピペラジンなど)、モルホ リン、アオモルホリンなどが挙げられ、それらの 中でも ピロリジンまたは N ~ メテルピペラジンが 好ましい。 「アルカリ金属アルコキシド」の適当な何としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエーブトキシドなどが挙げられる。

化合物[[1]のカルボキシ基に封ける資当な反 応性誘導体としては、エステル、雌ハロゲン 化物、酸無水物などが基げられる。反応性額道体 の適当な何としては酸ハロゲン化物(何えば、酸 塩化物、酸臭化物など):対象形態無水物:1. 1′ - カルポニルジィミダゾールあるいは筋肪族 酸(例えば、酢酸、ピパル酸など)などの酸また は置換燐酸(例えば、ジアルキル燐酸、ジフェニ ル境闘など)との紹合聯無水物:低級アルキル エステル(供えばメテルエステル、エチルエス テル、プロビルエステル、ヘキシルエステル な ど)、関換または無関換アル(係扱)アルキルエ ステル(例えばペンジルエステル、ペンズヒド リルエステル、p~クロロベンジルエステルな ど)、重換または無置換アリールエステル(例え ぱフェニルユステル、トリルエステル、4 - ニト

反応に 化合物 [13]を遊離酸の形で用いる 場合、慣用の組合柄、例えば、 N.N' - ジシクロヘキシルカルボジジミド、 N. - シクロヘキシルー N' - モルホリブエテルカルボジイミド、 N. - エテルー N' - (3 - ジノナルアミノブロビル)カルボジィミド、 塩化オキテリル、水ボジィミド、塩化ナオニル、塩化オキリル、

反応視度は特に限定されず、冷却ないし加熱下 で反応は行われる。

#### 製造法7

化合物[Im]またはその塩は化合物[Im]またはその塩は化合物になることにより製造することができる。

製水剤の適当な例としては、操化合物(例えば、五酸化焼、五塩化焼、オキン塩化焼など)、 塩化ナオニル、酸無水物(例えば、無水酢酸 など)、ホスゲン、塩化ナリールスルホニル(例え (、塩化ペンゼンスルホニル、塩化コートルニン、スルホニルなど)、塩化パランスルホニル、スルホニル、スル ファミン酸、スルファミン酸アンモニウム、N. N' - ジシクロヘキシルカルポジィミド、ハロゲン化低級アルコキシカルポニル(例えば、クロロ機能エナルなど)などが挙げられる。

反応は、適常、アセトニトリル、塩化メナレン、塩化エナレン、ベンゼン、N.N - ジ/ナル ホルムアミド、ビリジン、その他反応に思影響を 取ばさない者強滞度などの慣用の耐度中で行われる。

さらに、前記脱水剤が液状の場合、それらは疳 媒としても使用することができる。

反応温度は特に限定されず、加温ないし加熱下 で反応は行われる。

この反応では、塩化ノナルスルホニルを設 木 として、また R<sup>1</sup> が木 機 基で 優 後された アリール 基 および/または R<sup>3</sup> が アミノ 基で 電 換された ア リール 基 で み と で を し に 用 い る 場 会 、 R<sup>1</sup> が メナル、スルホニルオ キ シ 基で 変 換された アリール 高 お よ び / または R<sup>3</sup> が メテ ト スルホニル アミノ 素で 理 伸き れた アリール 本 ア

を加水分解に付す。

化合物[I 引のカルボキシ蒸における反応性額 導体の適当な例としては、酸ハロゲン化物(例えば、酸塩化物、酸臭化物など)などが挙げられる。

第一の工程では、反応は塩基、例えばアルカリ 会医(例えば、リテウム、ナトリウム、カリウム など)、アルカリ土頭会區(例えば、カルシウ ム、マグネシウムなど)、水変化アルカリ会屋 (例えば、水素化ナトリウムなど)、水素化フル ンカリ土質会屋(例えば、水素化カルシウム ど)、アルカリ会屋アルコキシド(例えば、ナト リウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリ ウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリ ウムナーブトキシドなど)、アルカリ土頭会屋ア ルコキシド(例えば、マグネシウムメトキシド、マグネシウムエトキンドに行うことが好ましい。

反応は、通常、ジェチルエーテル、テトラヒド ロフラン、ジオキサンなどの反応に悪影響を及ぼさない保護中で行われる。 ある化合物[Ia]が反応条件によって得られることがある。これらの場合もこの反応の範囲に含まれるものである。

#### ·製造法B

化合物[In]またはその塩は化合物[In]または その塩を還兄剤と反応させることによって製造す ることができる。

適当な環元剤としては、ジボラン、水素化アル ミニウムリチウムなどが挙げられる。

反応は、通常、ジェチルエーテル、テトラヒド ロフラン、その他反応に感影響を及ぼさない有機 府銭などの慣用の府銭中で行われる。

反応温度は特に限定されず、冷却ないし加熱下 で反応は行われる。

#### 製造法9

化合物[『p]は下記の方法によって製造することができる。

すなわち、1)化合物[Ij]またはそのカルボキン志における反応性誘導体またはその塩をまず化合物[N]と反応させ、次いで、2)得られた生命的

反応温度は特に設定されず、冷却ないし加熱下 で反応は行われる。

この反応では、丈

(式中、R<sup>1</sup> 、R<sup>3</sup> 、R<sup>4</sup> はそれぞれ前記定義の 通りである)で渡わされる化合物またはその塩が 得られることがある。

化合物[『z]またはその塩をさらに加水分解に 付して、化合物[『p]またはその塩を得る。

加水分解は酸の存在下で行うことが好ましい。 適当な酸としては製造法5で示したものと同じ ものも例示することができる。

この知水分解の反応様式および反応条件は製造 抜ちで説明したものを参照することができる。

#### 創造法10

化合物[1g]またはその塩は化合物[1p]または その塩を化合物[V]と反応させることによって製 油することができる。

この反応はタリウム(量)塩(例えば、硝酸クリウム(量)など)などの存在下で行うことが好ましい。

反応は、通常、ジオキサン、テトラヒドロフラン、その他反応に感影響を及ぼさない有機熔媒などの熔媒中で行われる。

反応温度は特に限定されず、室温または加量ないし加熱下で反応を行うことが好ましい。

#### 製造法11

化合物[Ir]またはその塩は化合物[Na]または その塩を面硝酸化合物と反応させることによって 酸油することができる。

化合物[Wa]の適当な塩としては化合物[I]で 示したものと同じものを例示することができる。 適当な霊硝酸化合物の例としては霊硝酸アルカ リ金属(機2ば、薬硝酸ナトリウム、薬硝酸カリ ウムなど)、亜硝酸アルキル(例えば、亜硝酸 t - ブナルなど)などが基げられる。

この反応は、激常、塩化祭二銅、状型燐酸など の存在下で行われる。

反応は、通常、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、 その他反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの溶媒中で行われる。

反応機麼は特に限定されず、冷却ないし加熱下 で反応は行われる。

(以下余白)

#### 製造法12

化合物[It]またはその塩は化合物[Is]または その塩を酸化剤と反応させることによって製造す ることができる。

この反応は、製造法4と実質的に同様に行われ るので、この反応の反応様式および反応条件(例 よば、荷銭、反応鑑度など)も製造法4に示した 30でよい。

この反応では、R<sup>2</sup> が低級アルキルテオ高力上 び/または R<sup>3</sup> が低級アルキルテオ高工農検され たアリール高または低級アルキルテオ高工農検 して用いる場合、R<sup>2</sup> が低級アルキルスルフィニ ル高または低級アルキルスルコ・ル高計出よび/ま たは R<sup>3</sup> が低級アルキルスルフィニル高または低級アルキルスル ス・ニル高まとは ボットキルスルホニル高で置換されたアリール 高または同様に関検された様素環高である化合物 (Iti)が反応条件によって作られることがある。 これらの場合もこの反応の範囲に含まれるもので ある。

#### 製造法13

化合物[Iv]またはその塩は化合物[Iu]または その塩を還元することによって製造することがで まる。

反応は化学還元および接触還元を含み、これら は常弦によって行われる。

化学運元に用いられる選元利の適別な何として は、金属(例えば、無三動の、鉄など)、約記を 助力はび/または金属心合物(例えば、塩化ワー よの動物クロムなど)と不發もしくは環酸(例 えば、振酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ 酢酸、リートルユンスルホン酸、塩酸、臭化水素 酸など)との配合せ、約記金属カよびメまたは金 単心のなが、一般では、アンモニア、塩化でア 本実化金属化合物、例えば、水素化アルミニウム 水素化金属化合物、例えば、水素化アルミニウム 水素化でルミニウムトナリクト。メ素化アルミニ ウム、水素化トリーミーブトキレアルミニクムリテウ 、水素化トリーミーブトキレアルミニクムリテク 、水素化トリーミーブトキレアルミニクムリテク 、水素化トリーミーブトキレアルミニクムリテク 、米素化トリーミーブトキレアルミニクムリテク

# 特別平3-141261(21)

つムなど)、木素化副素化合物(例えば、水素化 個素ナトリウム、水素化調素リテウム、水素化シ フィ研素ナトリウム、水素化研薬テトラメテルア シモニウム、ボラン、ジボランなど)、操化合物 (例えば、三塩化焼、三臭化焼、トリフェニルホ スフィン、トリエテルホスフィンなど)などが挙 げられる。

抵熱置交に用いられる接触の適当な例としては、白金触媒(例えば、白金服、白金維婦、白金 風、コロイド白金、酸化白金、白金維母、白金 カンウム始媒(例えば、パラジウム酸は、パラジウム風、酸化パラジウム、パラジウム。 パラジウム 皮 ドパラジウム、パラジウムでは、パラジウムでは、パラン デルー皮酸パリウムをどう、ニッケル地域(例 なば、灌 天ニッケル、軟化ニッケル、ラネーニッケル ケルなど)、コパルト始ば(例えば、灌 天 大、フネー 数など)、関始版(例えば、灌 天 表、テネー 数など)、関始版(例えば、灌 天 ののが挙げられる。

有機酸の反応性制導体の適当な例としては、酸ハロゲン化物(例えば、酸塩化物、酸臭化物 など)、酸アジド、酸無水物、活性アミド、搭性ユステルなどの作用のものが挙げられる。

遊離験をアシル化剤として用いる場合、アシル 化反応は、N.N'ージンクロヘキシルカルボジ イミドなどの慣用の総合剤の存在下で行うことが 好ましい。

反応は、通常、水、フセトン、ジオキサン、クロコホルム、塩化メチレン、フセトニトリル、塩化エナレン、チトラビドロファン、酢酸エナル、N・N・ジメテルホルムア IF、ビリジン、その反応・製造を入びさない有機が設またはそれらの最合物などの質用の溶媒やで行われる。

反応は、また、トリエチルアミン、ピリジン、 水酸化ナトリウムなどの慣用の塩基の存在下で行 うことが好ましい。

反応温度は特に限定されず、冷知ないし加熱下 で反応は行われる。 選元は、温常、貯蔵の存在下で行われる。使用 される貯蔵の選当な例としては、水、アルコール (別人ば、メタノール、エタノール、プロパノー ルなど)、アセトニトリル、その他の慣用の有機 貯蔵、別人ば、ジェナルエーテル、ジオキサン、 チトラとドロフランなど、またはそれらの混合物 などが載げられる。

反応程度は特に限定されず、加超ないし加熱下 で反応を行うことが好ましい。

#### 製造法14

化合物[Iv]またはその塩は化合物[Wb]またはその塩をアシル化剤と反応させることによって製造することができる。

化合物 [ VI b ] の適当な堪としては、化合物 [ I ] で示したものと同じものを例示することができ \*

アシル化剤としては、式 R<sup>5</sup>-OH (式中、R<sup>5</sup> は既に述べた如きアシル基またはその反応性訓練 体を示す)で扱わされる有機酸が挙げられる。

#### 製造法15

化合物[Iy]またはその塩は化合物[Ix]または その塩をアルキル化剤と反応させることによって 製造することができる。

適当なアルキル化剤としては、佐酸アルキルハライド(例えば、状化メテル、異化エテルなど)、カルボニル化合物、例えば、取かかトンと(例えば、オルムアルデヒド(例えば、ホルムアルデヒド、エタナールなど)、オルトカルボン酸エステル(例えば、オルト機酸トリエテルなど)などと化学選天剤および接触選天剤を含む選元剤(例えば、最酸、水素化器割ナトリウム、水素化シアノ関素ナトリウム、バブジウム数など)との配合せが挙げられる。

催収アルキルハウイドをアルキル化剤として別 いる場合、反応はアルカリ金属(例よば、ナトリ ウム、カリウムなど)、アルカリ土機金属(例よ ば、マグネシウム、カルシウムなど)、それらの 水素化、もしくは水酸化物もしくは炭酸塩もしく は炭酸水素塩などの塩基の存在下で行うことが好ましい

反応は、漁禽、水、ジオキサン、アルコール (備えば、メタノール、エタノーななど)、アセ トニトリル、テトラとドロフラン、パパージノ ナルホルムアミドまたはそれらの報合物など反応 に悪影響を及ぼさない慣用の溶媒中で行われる。 さらに前記アルトル化剂が成状の場合、これらは 飛ばとしても細いることができる。

反応温度は特に限定されず、冷却ないし加熱下で反応は行われる。

この反応では、R<sup>2</sup> がアミノメラル基および/ またはR<sup>3</sup> がアミノ基もしくはアシルアミノ基で 置換されたアリール基である化合物[1]を戻れ 化合物として用いる場合、R<sup>2</sup> が低級アルキルア リノメテル基対よび/またはR<sup>3</sup> が低級アルキル アミノ基をしくは低級アルキル(アシル)アミノ 基で置換されたアリール基である化合物[1]が 反応条件によって得られることがある。これらの 原心条件によって得られることがある。これらの 最合もこの反応の数数回に含まれるものである。

#### 製造法17

化合物[1-4]またはその塩は、化合物[1-3]またはその塩をアシル化剤と反応させることによって製造することができる。

この反応は、製造法14と実質的に同様に行われるので、この反応の反応様式および反応条件(例 まば、原媒、反応復度など)も製造法14に示した 油りでよい。

この反応において、R<sup>3</sup> がアミノ高もしくは水 版高で重換されたアリーを基およびノ生たはR<sup>2</sup> がアミノノナム高である化合物[1-3]を契料化合 物として用いる場合、R<sup>3</sup> がアレルアミン系も しはアレルオキシ高で重換されたアリール高およ び/またはR<sup>2</sup> がアシルアミノノナル高である化 合物[1-4]が反応条件によって得られることがあ る。これらの場合もこの反応の範囲に含まれるも のである。

#### 製造法18

化合物[1-6]またはその塩は化合物[1-5]また はその塩をアルキル化剤と反応させることによっ

#### 製造法16

化合物[I-2]またはその塩は化合物[I-1]また はその塩をアシル化剤と反応させることによって 製造することができる。

この反応は、製造法14と実質的に同様に行うことができるので、この反応の反応様式および反応 条件(例えば、序牒、反応程度など)も製造法14 に示した通りでよい。

この反応では、R<sup>1</sup> がアミノ高もしくは水酸基 で度接されたプリール高および/またはR<sup>2</sup> がア ミノノナル版である化合物(I-I)を展刊化合物と とて用いる場合、R<sup>1</sup> がアシルアミノ基やしくは アシルオキシ基で整換されたアリール高カよび/ またはR<sup>2</sup> がアシルアミノメテル版である化合物 [I-2]が反応条件によって得られることがある。 これらの場合もこの反応の範囲に含まれるもので ある。

#### て製造することができる。

この反応は、製造法15と実質的に同様に行われるので、この反応の反応様式対よび反応条件(例 はば、存様、反応温度など)も製造法15に示した 3.0である。

この反応では、R<sup>2</sup> がフェノメナル基別よび/ またはR<sup>1</sup> がプェノ派もしくはアシルフェノ派で 度換されたプリール高である化合物(I・5)を原料 化合物として用いる場合、R<sup>2</sup> が延載アルキル フェノメナル基カよび/またはR<sup>1</sup> が低級アルキル フェノ派をしくは低級アルキル(アシル)フェノ 基で度換されたプリール第である化合物(I・6)が 反応の機関に含まれるものである。

#### 製造法19

化合物[1-8]またはその塩は化合物[1-7]また はその塩を限アシル化反応に付すことによって製 油することができる。 この反応は、無機酸(例えば、塩酸、異化水素 酸など)および有機酸(例えば、トリフルオロ酢 酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸な ど)の存在下で行うことが好ましい。

反応は、通常、水、ブルコール(例えば、メタ ノール、エタノール など)、テトラヒドロフラ ン、ジオキサン、その他反応に悪影響を及ぼさな い 有限前端またはそれらの混合物などの復用の応 端中で行われる。

反応複度は特に限定されず、冷却ないし加熱下 で反応は行われる。

この反応では、R<sup>3</sup> がアシルアミン基もしくは 生欲アルキル(アシル)アミノ基で関熱されたア リール基である化合物[-1-7]を原料化合物として 使用する場合、R<sup>3</sup> がアミノ基もしくは性能アル キルアミン基で関摘されたアリール基である化合 物[1-3]が反応条件によって作られることがあ る。この場合もこの反応の範囲に含まれるもので ある。

適当なアジド化命物としては、アルカリ金属ア ジドく例えば、ナトリウムアジド、カリウムアジ ドなど)、アルカリ土類金属アジド(例えば、カ ルシウムアジドなど)、アジ化米雪などが挙げら れる。

反応は、通常、テトラとドロフラン、ジオキサン、N.N-ジノテルホルムアとド、その他反応 に悪影響を及ぼさない有機溶媒などの慣用の溶媒 中で行われる。

反応温度は特に限定されず、加温ないし加熱下 で反応は行われる。

#### 製造法22

化合物[1-12]は下記の方法によって製造することができる。

すなわち、1)化合物[間]またはその塩をまず更明酸化合物と反応させて、次いで2)得られた生成物をヘロゲン化第一個と反応させる。

化合物[W]の塩の適当な例としては、化合物[ [1]で示したものと同じものが挙げられる。

適当な亜硝酸化合物としては亜硝酸アルカリ金

#### 部进法20

化合物[I-10]またはその塩は化合物[I-9]またはその塩を脱アシル化反応に付すことによって、製造することができる。

この反応は、製造法19と要質的に同様に行われるので、この反応の反応様式および反応条件(例 まば、膵臓、反応磁度など)も製造法19に示した 書りでよい。

この反応では、R<sup>1</sup> がアシルアミノ基もしくは 低級アルキル(アシル)アミノ基で置換されたア リール高である化合物[I-9]を取利化合物として 用いる場合、R<sup>1</sup> がアミノ基もしくは低級アルキ ルアミノ基で置換されたアリール高である化合 物[I-19]が反応条件によって得られることがあ る。この場合もこの反応の範囲に含まれるもので ある。

#### 製造法21

化合物[[-11]またはその塩は化合物[Is]また はその塩をアジド化合物と反応させることによって転換することができる。

톫(例えば、蔥硝酸ナトリウム、産硝酸カリウムなど)、蔥硝酸アルキル(例えば、亜硝酸モーブテルなど)などが挙げられる。

選当なハロゲン化第一個としては、塩化第一個、塩化第一個、塩化第一個などが基げられる。

第一の工程において、反応は酸(例えば、硫酸など)の存在下で行うことが好ましい。

反応は、通常、水、テトラヒドロフラン、ジオ キサン、アセトニトリル、その他反応に悪影響を 及ぼさない有機熔装またはそれらの度合物などの 序態中で行われる。

反応程度は特に限定されず、冷却ないし加程下 で反応は行われる。

第二の工程において、反応はハロゲン化アルカ リ金属(例えば、異化ナトリウムなど)、および 無機酸(例えば、異化水素酸など)の存在下で行 うことが好ましい。

反応は、通常、水、テトラヒドロフラン、ジオ キサン、その他反応に悪影響を及ぼさない有機辞 載などの解媒中で行われる。 反応温度は特に限定されず、加温ないし加熱下では行われる。

#### 製造法23

化合物[Ia]またはその塩は化合物[I-12]またはその塩をシアン化第一側と反応させることによれる場合を表現しています。

反応は、通常、ピリジン、キノリン、N.Nージメテルホルムアミド、Nーメテルピロリドン、 その他反応に思影響を及ぼさない有機再媒などの 慣用の複雑中または廃職を用いずに行われる。

反応温度は特に限定されず、加温ないし加熱下 ア原本は行われる。

#### 製造法24

化合物[]-12]またはその塩は化合物[]-13]またはその塩をハロゲン原子と反応させることにより製造することができる。

反応は、連常、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、その他反応に悪影響を及ぼさない。 おいちゅ おばな との様 田の坂城中で行われる。

反応温度は特に限定されず、冷却ないし加温下

田であり 幼に間頼・鉄密の専席と集務「たとえ ば、慢性関節リウマテ、リウマテ性脊椎炎、骨関 節後、痛薬性関節炎など〕、炎症性皮膚症状[た とえば、日焼、根疹など]、炎症性根症状[たと まば、紡婦市などう、必保が関与する結疾患[た とえば、喘息、気管支炎、ハト飼育者病、最夫賠 など〕、炎症を伴う摘化器症状[たとえば、アフ タ性潰瘍、クローン病、萎縮性胃炎、変形性胃 8. 难事性太陽炎、小児脂肪便症、吸局性回肠 炎、過敏性傷症候群など]、歯肉炎、物後または 外傷後の後症、疼痛、難脹、発熱、炎症に伴う疼 癖などの症状、特にリポキシゲナーゼ、シクロオ まシゲナーゼ産物が因子であるもの、全身性エリ テマトーデス、強皮症、多発性筋炎、結節性動脈 周囲炎、リウマチ熱、シェーグレン症候群、ベー テェット病、甲状腺炎、「型糖尿病、ネフローゼ 症候群、两生不良性貧血、重症筋無力症、ブドウ 膜炎、接触性皮膚炎、乾癬、川崎県、サルコイ ドーシス、ホジキン病などの治療および/予助用 刺として有用である。さらに、目的化合物は高血

# で反応は行われる。

#### 製造法25

化合物[Ia]またはその協および/または化合物[Ib]またはその協は化合物[B]またはその協は化合物[B]またはその協と反応させることによれ合物[B]またはその場と反応させることにより製湯することができる。

化合物[I]または[間]の塩の適当なものとしては、化合物[I]で示したものと同じものを例示することができる。

この反応は、転適法1と実質的に同様に行われるので、この反応の反応根式および反応条件(例 よば、溶媒、反応器度など)も製造法1に示した 油りでよい。

前記方技で得られた化合物は、碧末化、再結 品、カラムクロマトグラフィー、再新出立どの慣 用の方法よって北郷・精製することができる。 目的化合物[I]とその場は強い状态をで、鉄瀬、 状血性作用を有し、とトあるいは動物での決定型の 状、種々の疼痛、駅周側、自己免疫疾患、種々の 免疫疾患、血栓症の胎療がよび/または予防に有

糖または高脂血症が原因となる疾患、および循環 器系疾患または脳血管疾患の治療薬および/また は手助薬として有用であることが期待される。

目的化合物[1]の有用性を説明するために化合物[1]の裏理試験データを以下に示す。

**ラットのアジェバント関節表に対する作用:** 

「Al 抗失症作用

(i) 試験方法: 1 詳10匹の健性スプラーグ・ドーリー系ラット も用いた。ヒト結核強(青山 3 株)0.5mgを復動

・オラフィンの.05端に結構し右後数足に皮下住計した。マイコパクテリアプロパントの性制によって 局所の変症性 民化(一次病院) かいたし 後に、 住制をした足および住制をしなかった足の 両方に二次病院が生じた。 アジョイントの住射 使の足容様の最が関節炎の指揮であった。 素物は

1日目から1日1回、連続23日間経口投与した。

(以下会由)

#### (() 試驗結果:

試験化合物	投与量	二次病変(住射をしない方の足)
(突筋伤番号)	(mg/kg)	抑制率(%)
6	10	95.6
11-5)	10	100
15-8)	3. 2	94.3
17-1)	3.2	80.6
24	3. 2	87.14
33-2)	3. 2	87. 1
36	3. 2	84. 2
37-2)	3.2	81.7
45-8)	3.2	80.8
47707:0	10	24. 7

#### [C] 抗リウマチ作用:

- マウスにおけるコラーゲン恵起性関節後に対す る作用:
- (i) 試験方法:
- 1群 8 区の維性DBA / 1 マウスを用いた。 I 変 クシコラーゲンを 0.1M 酢酸に可能化し、 フロイントの完全 アジェバント (CFA) に乳化した。 CFA 仲の I 型コラーゲン0.2mをマウスの危暴 部に 皮殻 後10日日から 薬物を 1 日 1 回 3 週間底口 及 与 し、 関節炎の内臓が散棄を 9 1 回程率した。 関節炎階数を用いて設定状を 0 3 に段場づけし、 関助難度と転買(段階3)とした。 (段階2)、 供出しうる関節機変(段階3)とした。

#### (以下余白)

#### [B] 鎮痛作用:

- **ラットでのビール酵母による炎症性疼覚過敏:**
- (i) 試動方法:
- 1 群10匹の強性スプラーグ・ドーリー系タット を用いた。0.5%メテルセルロースに駆倒した 5 ダビール酵母0.1ml も右狭足に拉射した。酵母を 注射後3時間に足に加圧し、ラットが足をひっこ めた時の圧力を脱んで疼痛関値を衝定した。
- 酵母注射後 2 時間目に裏物を軽口投与した。投 与動物の疼病関値を対服動物と比較した。

# (i) 試驗結果:

放験化合物 (実施例書号)	投与量 (ng/kz)	効 力 比 (対照 = 1.0)
6 .	32	1.54
11-5)	32	1. 35
24	10	1. 44

#### ( i ) #####.

試験化合物 (実施例番号)	投与量 (mg/kg)	関節炎指数 抑制率(%)
6	10	78. 6
11-5)	10	91.7
15-8)	10	98.9
24	10	90.8
33-2)	10	92. 4
45-8)	10	83. 5

#### [D] 抗血栓作用:

- コラーゲン誘発性血小板凝集に対する作用:
- (1)紅動力性:
- 3 × 10<sup>8</sup>/ 雌の血小板を含む多血小板血漿(PRP) を人血から作った。PRP 2 4 5 時に 藤 \*\* 5 点を加

え、37℃で2分間使搾した。この痕様に凝集第 発剤としてコターゲン(0.5 kg/kg) 12 kg 上 た。 経典計(5 KKK HEMA - TRACER 1) を用いて 凝 業を 固定した。 抑制剤(試験化合物)の活性を 1Cgg値、すなわち血小板裁集反応を50%抑制する に必要収存を最として事わした。

養液<sup>4</sup>・・・試験化合物をジメテルスルホキシドに 斑解した。

#### (1) 試驗結果:

試験化合物 · (実施例番号)	IC <sub>50</sub> (M)
6	5.3 × 10 <sup>-6</sup>

[2] ウショ型コラーゲンに対する遅延型過敏症 (DIH)反応への作用

# (i) 試験方法:

本試験には7匹の雄性DBA/1マウスを用いた。ヒト結核顕珠H37Rv(和光純栗工業株式会社、大阪、日本)を含むフロイントの完全アジュ

市便日的に投与する場合、この発明の化合物に [1] 対よびその場の一つを有効度分として、これ を医漏として作者される相体、例えば熱質の固形ない し成状解形者。配合した医漏組成物の形で扱与する。これらの医薬組成物の状で表示。 ままれるの医素組成物はカプセル剤、接刺、核 水安、板粒剤、吸入剤、坐剤、溶液、筋膚剤、乳 剤などの形をとることができる。必要な場合、これらの影剤に助剤、交空剤、成角剤または乳化 れたの酵剤、よの他情用の紙加剤を加えることが できる。

化合物[1]の使み量は、患者の年令、症状に応じて増減することができるが、平均・間量として約0.1mg、1 mg、10mg、50mg、100mg、250mg、500mg、立たは1000mgが前記諸疾患の治療目的に有効な量と考えられる。一般に、一人当り日量として0.1mg/倍体ないし1000mg/倍体を使みすることができる。

下記の製造例および実施例によりこの発明をさ らに詳細に説明する。 バントに乳化した I型コラーゲン125m を用根感に及ぶしマウスを感作した。2 週間後にリン酸酸割食塩液(PBS)中の I型コラーゲン2.5mg/ siの 0.04mtの類発量と古様足の足底部に控制し、0.04mtの類発量と古様足の足成部に控制して。 類発達24時間に両後足の修葺を容積計(室町14K-550)で新常した。

感作から休日を除いて適日、薬物を繰口役与した。

データは各試験の溶媒対限と比較した抑制率 (%)で変わした。

#### (1) 試驗結果;

投 与 量 (mg/证) 試験化合物 (実施術番号)	0. 32	1.0	3. 2
6	55.4	61.5	74.3
15-2)	55. 4	70.9	69.6
24	45.9	66.9	75.7

#### 製造伤1

4 ー (メテルテオ)アセトフェノン(1 g)と 水常化ナトリウム(60%、280mg)のN・N・ジノ テルホルムアミド(7 mg)中総合物を重量で30分 間接押する。複合物を0でに冷却し、シュつ際ジ ニテル(0,03mg)を指下する。得られた理合物を 素級で3時間度押し、水水に庄が、希温酸で酸性 とする。新出物を確適し、水洗機、規圧乾燥し て、エテル 4 ー [4 ー (メテルテオ)フェニ ル]ー2・4・ジオキソプタノエート(1.6 g)を 採売的寮として得る。

#### 融点: 91 - 97℃

IR (x\*\*-\*) : \$420. 1735. 1620. 1595. 1515 cm<sup>-1</sup>

 $\begin{array}{c} {\rm NHR} \ \left( {\rm DHSO-d_{\tilde{G}}},\, \delta \right) \ : \ 1.\, 29 \ \left( {\rm 3H.\,t.} \right) - {\rm 7Hz} \right). \ 2.\, 54 \\ \\ \left( {\rm 3H.\,n.} \right). \ 4.\, 25 \ \left( {\rm 2H.\,q.} \right) - {\rm 7Hz} \right). \ 6.\, 78 \ \left( {\rm 1H.\,n.} \right). \\ \\ 7.\, 35 \ \left( {\rm 2H.\,d.} \right) - {\rm 8.}\, 5{\rm Hz} \right), \ 7.\, 91 \ \left( {\rm 2H.\,d.} \right). \\ \\ {\rm 1m.\,5Re.} \right) \\ \end{array}$ 

Mass (m/z) : 266 (H\*). 193

製造例1と同様にして下記の化合物(製造例2

-1)から2-7))を得る。

#### 製造例 2

1) 1 - [ 4 - ( メテルテオ ) フェニル ] - 4 . 4 . 4 - トリフルオロブタン - 1 . 3 - ジオン

融点: 79-83°C

IR (x/a-x) : 1590 (fo-f). 1490 cm<sup>-1</sup>

NHR (DHSO-d<sub>6</sub>.6): 2.57 (3H.s), 7.0 (1H.s),
7.42 (2H.d.J=8.6Hz), 6.06 (2H.d.

Hess (m/z) : 262 (K\*)

2) エテル 4-[5-(メテルテオ)-2-テ エニル]-2.4-ジオキソプタノエート 酸点: 35-45℃

IR (x50-L): 1750, 1620, 1560, 1510 cm-1

RHR (CDC1<sub>3</sub>.6): 1.42 (3H.c.J=7Rz), 2.64 (3H.s), 4.38 (2H.q.J=7Rz), 6.84 (1H.s), 6.05 (1H.d.J=4Hz), 7.27 (1R.s), 7.63 (1H.d.J=4Hz)

Hess (m/z) : 272 (H+)

3) エチル 4-[4-(ホルミルアミノ)フェ

- a), 7.74 (28.a)

8) 4 - 7 ルオロー 1 - [ 4 - ( メテルテオ ) フェニル] ブタン- 1 . 3 - ジオン

数点: 64-68°C

IR (x5:-4) : 1675. 1595. 1550 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDC1<sub>3</sub>, 6): 2.49 (SH.m), 4.35 (1H.m), 5.11 (1H.m), 6.38 (1H.d.J=SHz), 7.17 (2H.d.J=SHz), 7.74 (2H.d.J=SHz)

(2H.d.J=9Hz), 7,74 (2H.d.J=9Hz) 7) 4,4-ジフルオロー1ー[4ー(メナルナ

オ ) フェニル ] ブタン - 1 , 3 - ジオン IR (スシャーキ) : 1640, 1595 cm<sup>-1</sup>

Mass (m/z) : 266 (H\*)

#### 製造例 3

製造加工
ジェナルシアノメテルホスホネート(5.3ml)
のテトラヒドロファン(10ml) 溶液を水冶した太 素化ナトリウム(60%、1.3ml)とテトラヒドロ ファン(40ml)の混合物に横下する。混合物を5 \*\*Cで115分間茂搾する。この混合物に(イメテル ナオ)ペンズアルデヒド(5 ml)のテトラヒドロ ファン(10ml)溶液を5・10でで加える。混合 ニル ] - 2、4 - ジオキソプタノエート 融点 : 171-174℃(分解)

IR (xy=-x): 3300, 1730, 1700, 1600.

Mass (m/z) : 263 (M\*)

4) エテル 4-(4-アセテルフェニル)-2、 4-ジオキソプタノエート 触点: 51-52'C

18 (\*\*\*-\*) : 1725, 1690, 1600 cm<sup>-1</sup>

NHR (CDCl<sub>3</sub>, & ) : 1.43 (3H.t.J=7Hz). 2.67

(3H.s), 4.42 (2H.q.J=7Hz), 7.11 (1H.s), 8.0-8.2 (4H.s), 15.13 (1H.s) Mann (n/r) : 282 (H\*)

5) エテル 4-[3.5-ジ(t-プテル)-4 -ヒドロキシフェニル]-2.4-ジオキソプク ノエート

粉点: 128-131°C

IR (x>e-k): \$600, 1730, 1630, 1595 cm<sup>-1</sup>
NMR (DESO-de. 6): 1.36 (\$H.t.J=7Hz), 1.43

(18H.s), 4.32 (2H.q.J=7Hz), 6.99 (1H.

を重慮で 6時間矩阵し、防酸エナルで柔軟装、水 吹する。有機悪を影響し、採圧模解する。規値を 少量のエタノールで使作し、乾燥して、3 - [4 - (メナルテオ)フェニル]アクリロニトリル (4.7g)を挟毛を結晶として得る。

IR (\*F=-4): 2220, 1615, 1590, 1490 cm<sup>-1</sup>

HMR (DMSO-d<sub>g</sub>, &): 2.61 (3R.s.), 6.40 (1R.

d.J=16.7HE), 7, 2-7, 7 (5R.m.)

Hass (m/e) : 175 (H\*)

#### 製造例 4

4-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩(4 ま)をナトリウム(1.13g)のニタノール(50 軽)溶液に加え、現合物を1時間遅低する。冷却 した混合物に3-[4-(メナルナオ)フェニ 成する。酢酸エテルと水を加え、水根層を分離 し、乾燥、濃縮する。前状残後(7.5g)をシリ カゲル(78g)カラルクロマトグラフィーに付 し、トルエンと酢酸エテルの配合物類(2:1) で酵出して、4.5-ジとドロー!- (4-フル

#### 特別平3-141261(28)

オロフェニル) - 5 - [ 4 - ( ノナルテオ)フェニル ] ピラゾール - 3 - アミン ( 5 s ) を被視色 結晶として得る。

聽点: 100-110℃

Hess (m/z) : 301 (H4)

#### 製造例 5

4.8-ジヒドロ-1-(4-フルオロフェニル)-5-(4-(ノナルナオ)フェニル]ピラゾール-3-アミン(1g)と酸化アンガン(P)ゾール-3-アミン(1g)と酸化アンガン(P)ゾール-3-アミや田間度持する。不節物を増生し、破破を機構型国する。残壊(1g)をシリカゲル(16g)カフムラロマトグラフィーに付し、クロロホルムと耐険エナルの配合前域(5:1)で部出して、1-(4-アルオロフェニル)で5-[4-(ノナルナオ)フェニル]ピラゾール-3-アミン(0.84g)を挟結色粉末として得る。

1g(18/9-1):3400、1600、1555、1515 cm<sup>-1</sup>

RHR((1859-4):3400、1600、1555、1515 cm<sup>-1</sup>

RHR((1859-4):3400、1600、1555、1515 cm<sup>-1</sup>

ドロフラン(8034) 前級を加える。配合物を40°C で 1 時間、選成下で1 時間提辞する。これに水と クロロホルムを加え、水像原を水成し、乾燥後、 親圧歯様する。技法をメタノールで使作して、 1 ー [4 - (メナルサオ)フェニル] - 3.3 -ピス(メナルテオ) - 2 - プロペン-1 - オン (10.5 g ) を結晶として得る。

●点: 119-122℃

IR (xy=+b) : 1820, 1590, 1550, 1495 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>, 8) : 2.52 (3H.s), 2.53 (3H.s),

2.58 (3H.s), 6.74 (1H.s), 7.28 (2H.d,

J=7Re), 7.83 (2H.d,J=7Re)

Hass (m/z) : 270 (H\*)

#### 數 遊 例 8

エテル 4-(4-ドリル)-2・4-ジオキ ソプタノエート(4.7g)と4-フロゴロフェニ ルヒドラジン監験版(3.6g)のジオキサン(35 以)-エタノール(35版)中限合物を5時間遺位 する。配合物を推進し、被彼を販圧連続する。他 状規性(8g)とレリのグル(130g)カラムク Mass (m/z) : 299 (K\*)

#### 製造例6

Hees (m/s) : 171 (8\*)

#### 製造例 7

二硫化炭素(4.6g)のテトラとドロフラン(80以) 溶液を4~(パテルテオンアセトフェノン(10g) と805年末年七ナトリウム(4.8g) のトラヒドロフラン(100以) 中配合物に変細で 1 時間かけて横下する。成合物を40℃で2時間度 拝し、これにヨードメタン(1.71g)のテトラと

ロマトグラフィーに付し、クロロホルムで稼出して、 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - ( 4 -トリル ) ピクゾール - 3 - カルボン酸エナルエス テル ( 2.7g ) を放状的として得る。

IR (存頃) : 1720. 1610. 1510 cm<sup>-1</sup>

NHR (CDC1<sub>3</sub>, 8): 1.42 (3H.e., J=7Hz). 2.31 (3H.e). 4.40 (2H.q., J=7Hz). 5.8-7.4

製造係 6 と同様にして下記の化合物(製造例 9 -1)から 9 -3)) を得る。

#### 製造例 9

1) 1 - (4-フルオロフェニル) - 5 - (4-メトキシフェニル) ビラゾール - 3 - カルボン酸 エナルエステル

融点: 91-93°C

• 1

IR (xy=-x): 1715, 1810, 1510 cm<sup>-1</sup>

NHR (CDCl<sub>3</sub>, &): 1.38 (3H.e.J=7Hz), 3.81

(3H.s), 4.45 (2H.q.J=7Hz), 6.5-7.4 (9H.

Hess (m/z) : 340 (H\*)

2) 1.5-ビス(4-メトキシフェニル) ピラ ゾール-3-カルボン酸エテルエステル 1R (再版): 1730, 1810, 1510 cm<sup>-1</sup> 3) 5-(4-シアノフェニル)-1-(4-フ ルオロフェニル) ピラゾール-3-カルボン酸エ テルエステル

胜点: 147-148°C

IR ( $zg_{*-1}$ ): 2230. 1735. 1610. 1510 cm<sup>-1</sup> NMR (CDC1<sub>3</sub>,  $\delta$ ): 1.43 (SH.t.J=7Hz), 4.46 (2H.q.J=7Hz), 7.0-7.8 (9H.m)

Nass (m/z) : 335 (H\*)

#### 製造例10

1-(4-アルオロフェニル)-5-(4-トリル) ピラゾールー3-カルボン酸エテルエステル(2.7g) と木酸化カリウム(1.1g)のノラールー4(108) 中級合物を10分間選技する。前該を留まし、残法を米に溶解し、前離エテルで使する。水源を整葉器で整性とし、前離エテルで検出する。格出物を米洗し、乾燥、炭酸して、1-(4-アルギロアェニル)-6-(4-トリル)

耐点: 100-104°C

1R (25:-4): 1730. 1600. 1515 cm<sup>-1</sup>
HHR (CDC1<sub>3</sub>. 6): 1.29 (3R.t.J=7Hz), 2.61
(3N.s). 4.27 (2H.q.J=7Hz), 7.1-7.9
(9H.m)

Mass (m/z) : 356 (M\*)

さらに、同じ前後で前出した第二の国分を竣圧 機能して、3 - (4 - フルオロフェニル) - 5 -[4 - (メナルテオ) フェニル ] ピラゾール - 3 っカルボン酸エナルエステル (1.18) を挟落色 の結晶として得る。

数点: 100-102℃

IR (FF:-L) : 1710. 1600. 1510 cm<sup>-1</sup>

NHR (CDCI<sub>3</sub>. &) : 1.42 (3H.t.J=7Ht). 2.48

(3H.t). 4.45 (2H.q.J=7Ht). 7.0-7.4

(9H.m)

Mess (m/z) : 356 (B\*)

#### 実施例 2

1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [ 4 - ( メ ナルナオ ) フェニル ] ピラゾール - 3 - カルポ ピラゾールー3ーカルボン酸(2.1g)を結晶として得る。

数点: 170-173℃

IR (x5--x): 2750, 2600, 1690, 1600.

Mass (m/z) : 296 (M\*)

#### 実施例1

エテル 4-[4-(ノテルナオ)フェニル]
-2.4-ジオキップタノスート(1ま)と4アホコフェニルとドラジル塩酸塩(0.57ま)の
エタノール(104) 対よびジオキサン(104) 中限 合物を5時間遺成する。前様を留宏し、技能を
クロロホルムに影解し、水洗する。有機層を破験
マグネンウムで乾燥後、裏帽する。規能(1.6 ま)をシリカゲル(30ま)カラムクロマトクラ マィに付し、トルエンと助鍵エチルの低合館は
(20:1)で前出して、1-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(ノテルナオ)フェニル] ピソートー・カルボン酸エテルエステル(0.11 ま)を得る。

ン酸エナルエステル(0.95g)と30X過酸化水素 財液(0.79以)の的酸(0.5时) 間液を70℃で3 時間慢伴する。最合物を水水格中で冷却し、折出 物を濾過し、エタノールで疣棒して、1 - (4 -フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メナルスルホ ニル)フェニル]ビラゾール - 3 - カルボン酸エ ナルエステル(0.84g)を無色結晶として得る。 酸点: 210-212℃

IR (#99-4) : 1715, 1600, 1815 cm<sup>-1</sup>

NMR (DHSO-d<sub>6</sub>, 8): 1.32 (3H.t.J=7Hz), 3.25 (3H.s), 4.35 (2H.q.J=7Hz), 7.3-7.5 (7H.m), 7.92 (2H.d.J=8.5Hz)

Hess (m/z) : 338 (M\*)

#### 実施例 3

1 - (・4 - フルオロフェニル ) - 5 - [ 4 - ( ノテルスルホニル ) フェニル ] ピラゾール - 3 - カルボン酸エナルエステル ( 4・4 a ) と 4 N 水酸化ナトリウム (5.7ml) のテトフヒドロフラン (20ml)、エタノール (10ml) かよびジオキサン (20ml) 中級合動を繁銀で一枚度件する。大(50

以) も加え、複合物を拡散で酸性とする。 新出物 を推選し、水抗して、1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メテルスルホニル) フェニル) - 5 - [4 - (メテルスルホニル) フェニル ] ピタゾール-3 - カルボン酸(4.1 g) を 無 合紹品として得る。

融点: 232-234°C

IR (xy,-1): 1895. 1800. 1510 cm<sup>-1</sup>

HHR (DKSO-d<sub>6</sub>, &): 3.28 (3H.s), 7.2-7.5

(7H.n), 7.92 (2H.d.J=6.3Hz), 13.1

(1H.s)

Hess (m/z) : 360 (H\*)

#### 実施例 4

1 - (4-7ルオロフェニル) - 8-[4-(メケルスルポニル) フェニル] ピタリール-3 - カルボン酸 (1.1 g) と五塩化焼 (0.87 g) の トルエン (1804) とテトラヒドロフラン (9 M) 中投合粉を煮組て 2 時間度持する。不商粉を練通 し、接続を裏難して、1 - (4-7ルオロフェニ ル) - 8 - [4-(メケルスルポニル) フェニ ル) 2 9 ソール-3 - カルボニルクロリド (1.37

Hess (m/z) : 373 (H\*)

実施例 4 と同様にして下記の化合物(実施例 5~1)から 8~12)) を得る。

#### 突筋伤 5

1) l - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - [ 4 -(メナルスルホニル ) フェニル ] ピラゾール - 3 - カルボキサミド

数点: 215 - 217℃

1R (xp=-x) : 3470. 3200. 1680. 1600. 1516 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>B</sub>, &): 3.25 (3H.s), 7.18 (1H.s), 7.2-7.6 (7H.s), 7.77 (1H.s), 7.91 (2H.d.J=8.5Hz)

Ness (m/z) : 359 (m\*), 341 2) 1 - (4-フルオロフェニル)- N.N-ジメ

ナルー3-[4-(メナルスルホニル)フェニル】ピラゾール-5-カルポキサミド

融点: 192-193°C

IR (x9s-4) : 1840. 1605. 1510 cm<sup>-1</sup>

NHR (DMSO-dg. 6) : 2.95 (3H.s). 2.96 (3H.

2 ) 多种技物之上工程表。

IR (存貨): 1760. 1805. 1510 cm<sup>-1</sup>

25%メテルアミン水物酸(2 21)、水水(5 21)以よびテトラミドロフラン(1021)の配合物を上記酸塩化物に加える、現合物を一夜配持する。折出物を酸温し、酸液を酢酸エテルで協出する。焼焼 それ洗練、乾燥、濃燥する。 残 位(0.21g)と新出物(0.83g)を合わせ、酢酸エテルとエタノールの配合物から再結為して、1-(4-フルオロフェニル)-N-メテルーちー[4-(メテルスルホニル)フェニル]ピウゾールー3-カルボキナミド(1.0g)を無色結為として得る。

融点: 271 - 273°C

IR (x9.-A) : 3400, 1860, 1605, 1550, 1535.

s). 3.27 (3H.s), 7.3-8.3 (9H,m) Hess (m/z): 387 (H<sup>+</sup>)

3) 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - [ 4 - ( ノテルスルホニル ) フェニル ] ビテソール - 5 - カルボキサミド

融点: 270-271℃

18 (x50-k) : 3380. 3200. 1870. 1825. 1805. 1510 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, & ) : 3.26 (3H.s), 7.2-8.2 (11H.s)

Hass (m/z): 359 (g\*)

4) 5-[3.5-ジ(t-ブテル)-4-ヒドロキシフェニル]-1-(4-フルオロフェニル)
ビラゾール-3-カルボキサミド

融点: 247-249°C

IR (x5:-1) : 3650. 3500. 3350. 1860.

1510 cm<sup>-1</sup>

MMR (DMSO-4<sub>6</sub>, 8): 1.26 (18H.s), 8.96 (3H, s), 7.2-7.7 (6H.m) Mass (m/s): 400 (M<sup>4</sup>) 6) N - 7 - 5 & - 1 - ( 4 - 7 & \* 8 7 - 5 ル ) - 5 - 「 4 - ( メナルナオ ) フェニル ] ピラ ソールー3~カルボキサミド 数点: 200-206°C(分解) IR (80x-4) : \$400, 1680, 1695, 1530, 1510 cm-1 NHR (DMSO-d., 6) : 2.48 (3H.s), 7.0-7.8 (12H.m), 7.83 (2H.d.J=8Hz), 10.19 (1H. s) Haos (m/z) : 409 (K\*) (メチルナオ)フェニル 1 - 3 - (1 - ピロリジ ニルカルポニル)ピラゾール 融点: 139-140°C IR (#5=~4) : 1615, 1515 cm-1 NKR (CDCl., 8): 1.8-2.1 (4H.m), 2.48 (3H.s), 3.70 (2H.t.J=6Hz). 3.98 (2H.t. J=6Hz), 8.9-7.4 (9H.m) Nacs (m/z) : 361 (H\*)

ル ) フェニル ] ピラゾールー 3 ーカルボキサミド 数点: 165-188°C(分解) IR (250-4) : 1650, 1605, 1510 cm-1 NHR (CDC1. 8): 3.09 (3H.s). 3.86 (3H.s). 7.0-7.5 (7H.m), 7.91 (2H.d.J=8Hz) Mass (m/z) : 389 (M\*) 10) N - ( 1 - ( 4 - 7 + 7 - 7 - 4 ) - 5 -[4-(メチルスルホニル)フェニル]-8-ピ ラゾリルカルボニルトグリシン 融点: 258-250°C(分解) IR (\*5=-4): 3420, 1720, 1845, 1680. 1510 cm-1 NHR (DMSO-dg. &') : 3.25 (3H. m). 3.89 (2H. d. J=6Hz), 7.20 (1H.s), 7.3-7.6 (6H.m), 7.92 (2H.d.J=SHz), 8.50 (1H.t.J=SHz) Hass (m/z) : 417 (H\*) ルフミノ )フェニル 1 - 5 - 「 4 - ( メナルスル ホニル ) フェニル ] ピラゾールー 3 ーカルギキサ 1 K

7) N - 0 2 D T D P L - 1 - ( 4 - 7 L + D 7 = = ~ ) - 8 - [ 4 - ( + + + + + ) 7 = = ル] ピラゾールー 3 ー カルポキサミド 新古: 147-148°C IR (\*\*\*-4) : \$350, 1675, 1600, 1510 cm-1 NSR (CDC1, δ): 0.8-0.9 (4H, m), 2.48 (3H, s), 2.8-3.0 (1H.m), 7.0-7.4 (9H.m) Mass (m/s) : 367 (H\*) メチルー1-ピペラジニルカルポニル)-5-[ 4 - ( メテルスルホニル ) フェニル ] ピラゾー # a : 170 - 123°C IR (#50-4) : 1820, 1520, 1500 cm-1 NHR (CDC1, 8): 2.34 (3H.s). 2.4-2.6 (4H. m), 3.08 (3H.m), 3.8-4.2 (4H.m), 5.9-7.5 (7H.m), 7.91 (2H.d.J=SHz) Mana (m/z) : 442 (M\*) 9) N-ヒドロキシ-N-メチル-1-(4-フ

IR (x51-1) : 3350. 1860. 1805. 1550. 1515 cm-1 Hess (m/z) : 412 (H\*) 12) N.N-ジメチル-1-[4-(N-ホルミ A \* + A 7 1 / ) 7 x = A 1 - 5 - 1 4 - ( \* + ルスルホニル ) フェニル ] ピラゾールー 3 ーカル \*\* + + 1 F Hass (m/z) : 426 (H\*) 実施債 6

ルオロフェニル) - 5 - [ 4 - ( メテルスルホニ

1-(4-71117==1)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾールー3 - カルボキサミド (2.7g)と塩化メタンスルホ ニル (3.4歳)のピリジン (25歳)中収合価を60 ℃で8時間撹拌する。溶糕を留去し、酢酸エナル と水を残績に加える。折出物を被遏し、水お上び 酢酸エテルで洗浄する。越校を分離し、有機層を 希集酸で洗浄し、乾燥後、濃熱飲励する。残浄と 先に得た析出物を合わせ、エタノールと酢酸エナ ルの混合物から再結品して、1-(4-フルオ

ロフェニル) - 5 - [ 4 - ( メナルスルホニル )

#### 特間平3-141261 (32)

フェニル ] ピッソール - 3 - カルボニトリル(2.4g)を無色結晶として る。 融点: 194-196°C

IR (xy=-x): 2240, 1600, 1515 cm<sup>-1</sup>
NMR (DMSO-d<sub>x</sub>, 6): 3,25 (3H, x), 7,3-7,6

(7H.=). 7.95 (2H.d.J=6.7Hz)

Mess (m/z) : 341 (H\*)

実施例3と同様にして下記の化合物(実施例7 -1)から2-4))を得る。

#### 夹筋例 7

1) 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 -(メテルテオ)フェニル]ピラゾール- 3 - カル ボン酸

1R (xジョール): 3500, 1695, 1600, 1515 cm<sup>-1</sup>
2) 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 -

(メチルスルホニル)フェニル】ピラゾールー 5 - カルボン酸

**拠点: 259-260℃(分解)** 

IR  $(xy_*-x)$ : 1705, 1605, 1615  $ca^{-1}$ NHR  $(DMSO-d_c, \delta)$ : 3.26 (3H.s), 7.3-8.3

中級合物を1時間遺域する。塩酸ジメテルフミン (1.04 m.) と炭酸カリウム(1.33 m.) を加え、既合物を3時間度特遺域する。混合物を新酸エテルで素較し、水、炭酸水素ナトリウム水溶炭、香塩酸、水で原次洗疹機、乾燥、濃縮して、1-(4-(メテル・3-14・(メテル・3・14・(メテル・3・14・(メテル・3・14・(メテル・3・14・(メテル・3・14・(メテル・3・14・(メテル・3・14・(メテル・3・14・(メテル・3・14・(メテル・3・14・(メテル・3・14・(メテル・3・14・(メテル・3・14・(メテル・3・14・(メテル・3・14・(メテル・3・14・(メテル・3・(メ

IR (存頭): 1620. 1510 cm<sup>-1</sup> 実施例 9

1 - (4 - フルオロフェエル) - N.N-ジメナル - 5 - [4 - (ノナルナオ)フェニル]ピケソール - 3 - カルボキャミド(1 g)と m - クロコタの香酸(1.8 g)のジクロコメタン(17 b)中最合物を一変重に撹拌する。不満物を適迫し、減減を皮酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、定量後、濃減を退する。技術する防攻物(1.6 g)をリカゲル(30 g)カクムクロマトフラフィーに付し、クロコホルムとメタノールの

(9H.m)

Mass (m/z) : 360 (H<sup>+</sup>)

3) 5 - [3.5 - ジ(t - プチル) - 4 - ヒドロキシフェニル] - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピラゾール - 3 - カルボン酸

M . d : 239 - 242°C

IR (x5+-x) : 3550. 1690. 1510 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 8): 1.25 (18H.s), 6.96 (2H.s), 7.03 (1H.s), 7.25-7.45 (4H.s)

Hess (m/z) : 410 (H\*), 395

4) 1 - [4 - (N - ホル t ルメテルア t ノ ) フェニル ] - 5 - [4 - (メテルスルホニル ) フェニル ] ピテゾール - 5 - カルポン酸

IR (x5=~k) : 1720, 1685, 1605, 1520 cm<sup>-1</sup>

Hess (m/z) : 399 (H\*)

実施例 8

1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - [ 4 - (メテルテオ)フェニル]ピタゾール - 3 - カルボン酸(3g)と1.1′ - カルボニルジイミダゾール (1.6g)のテトラヒドロフラン(39st)

概合辞載(20:1)で贈出する。得られた油状物(1.0g)をエーテルから結晶化して、N.Nージメテルー1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メテルスルホニル)フェニル]ピラゾールー3-カルボキサミド(0.80g)を無色結晶として得る。

融点: 171-173°C

IR (xys-4) : 1620. 1510 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>g</sub>. &): 3.02 (3H. s), 3.25 (3H. s), 3.32 (3H. s), 7.08 (1H. s), 7.2-8.0

s), 3.32 (3H.s), 7.08 (1H.s), 7.2-8.( (8H.s)

Mess (m/z) : 387 (M\*)

#### 実施供10

1 - (4 - フルオロフェニル.) - N・N・ジメ ナル-5 - [4 - (メテルチオ)フェニル) ピタ ゾール - 3 - カルボキッミド(1.5を)と水霧化 アルミニウムリナウム (0.34を)のエーテル (8.5m) およびペンセン (13m) 中限合物を2 毎間提伸選技する、複合的に4 N水酸化ナリリ ム(10m)を横下し、次いで酢酸エテル(20m)

#### 特開平3-141261 (83)

を加える。不物色を確溺し、被液を分離する。有機解を水成し、乾燥、機解する。現後(1.2g) をシリカゲル(30g)カラムクロマトグラフィーに付し、動酸エテルとメタノールの配合存録(5:1)で用出して、3-(N.N-ジメテルアは、ソナル、)-1-(4-7ルボロフェニル)ピラゾール(0.69g)を対視を放けるとして得る。

1R(得限): 2820. 2770. 1600. 1560.

1510 cm<sup>-1</sup>
Hass (m/z) : 341 (H<sup>+</sup>), 298

実施例 9 と同様にして下記の化合物(実施例11-1)から11-3)) を得る。

#### 安施供11

1) 3 - ( N. N - ジメチルア ミノノチル) - 1 -( 4 - フルオロフェニル) - 5 - [ 4 - ( メナル スルホニル ) フェニル ] ピラゾール 磁酸塩 動成 : 157-180で( 分解) IR (25--): 3350, 2580, 1600, 1510 cm<sup>-1</sup> NRR (DMSO-4g, 8): 3, 23 (3N, s), 3, 54 (6R,

#### 実施例12

1-(4-74 + 07 = = 4) - 5 - [4 -( \* \* \* \* \* \* \* \* \* \* ) 7 \* = \* 1 L 5 L - \* - 3 - カルボン酸(6.4g)と塩化チオニル(30mg)のテ トラヒドロフラン(80mg)中形合数を1時間環境 後、滅圧連縮して、1~(4~フルオロフェニル) - 5 - [ 4 - ( メナルスルホニル ) フェニル ] ピ ァゾールー3ーカルポニルクロりドを得る。 マロン酸ジェナル(3.46g)とエタノール (1.96歳)のエーテル(19.8歳) 溶液をマグネシ ウム ( 518mg )、エタノール ( 0.785 ml ) および四 塩化炭素(1,18㎡)のエーテル(19.6㎡)中撹拌 鹿合物に窒素雰囲気下で摘下する。得られた鹿合 他を密度で100分間推辞し、25分間渡復する。上 記数塩化物のテトラヒドロフラン(24世)溶療を この混合物に少量づつ加える。混合物を室根で85 分間接接後、70分間選抜する。反応混合物を10% 硫酸(150型)に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。 抽出物を水洗袋、硫酸マグネシウムで乾燥する。 熔媒を成圧破去して、 3 ~ ピス ( エトキシカルボ

a), 4.99 (2H.a), 7.07 (1H.a), 7.2-8.0 (8H.a), 12.9 (1H.a)

Heas (a/z) : 373 (H<sup>\*</sup>), 330

2) 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (メナルスルホニル)フェニル] ピッソール - 5 - カルボン酸エテルエステル
酸点: 203 - 205℃

1R (ボジーム): 1725, 1605, 1815 cm<sup>-1</sup>

IR  $(xy_{*-L})$ : 1725, 1605, 1615 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, & ): 1.21 (3H.t.J=7Hz), 3.27

(3H.s), 4.23 (2H.q.J=7Hz), 7.3-8.3

(9H.s)

Book (a/k): 388 (M<sup>1</sup>)

3) 1 - (4 - アルオロフェニル) - 5 - [4 - (ノナルスルホニル)フェニル] - 3 - (トリアルアル) ピケゾール

数点: 210-212℃

IR (x5+-4): 3150, 1605, 1520, 1505 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>g</sub>,  $\delta$ ): 3.26 (3H.e), 7.3-7.6

(7H.e), 7.95 (2H.d.J=8.3Hz)

Hess (m/z) : 384 (N\*)

ニル)アセナルー1 - ( 4 - フルオロフェニル) - 5 - [ 4 - ( ノチルスルホニル ) フェニル ] ビ ラゾールを得る。

個階(3.9年)、前職(23.6年) および米(19.6年)の現合物を3-ビス(エトキシカルボニル) アセナルー1-(4-アルオロフェニル) -5-(4-(メナルスルホニル) フュニル) ピラゾー たに加える。限合物を5時間速度し、機構する。残准を前額エテルに前解し、前核を米洗後、乾燥、繊維する。残准をジリカゲル(150を)カラムクロマトグラフィーに対し、クロロホルムと節節エテルの現合情謀(3.11)で前出して、3-アセテルー1-(4-アルオロフェニル) ビラゾール(4.2を)を挟張を励品として作る。

Mass (m/z) : 358 (M\*)

#### 実施例13

3 - アセチル・1 - ( 4 - アルゴロフェニル ) - 5 - [ 4 - ( メナルスルホニル ) コェニル ] ピッソール ( 1 1 1 2 ) 、 前酸タリウム ( 1 1 3 3 末 和的 ( 1.5 a ) と 当塩素酸 ( 70%、3.3 a) カリタノール ( 15ct ) 対よびジオキサン( 8 m) 中限分的を整菌で一夜提件する。 市務物を維着し、建液をクロロホルムで参収し、水洗燥、 被機、 規則する。 域 ( 1.5 a ) をシリカゲル( 100 a ) カラムクロマトグラフィーに付し、トルエンと酢酸エナルの配分溶破 ( 2 : 1 ) で溶出して、1 - ( 4 - フルオロフェニル ) ・3 - ( メトキシアセナル ) - 5 - [ 4 - ( メナルスルホニル ) フェニル ] ピッソール ( 0.13 a ) を検視色結晶として得る。 酸点: 151-154℃

IR (xy=-a): 1705, 1800, 1810 cm<sup>-1</sup>

MRR (DM50-d<sub>g</sub>, s): 3, 25 (5H. m), 3, 39 (3H. m), 4, 81 (2H. m), 7, 2-8, 0 (9H. m)

変施例 1 と同様にして下記の化合物(実施例14-1)から14-28))を得る。

#### A = 2 + A

- IR (海順): 1725. 1800. 1510 cm-1
- NHR (CDCI<sub>3</sub>, &): 1.39 (3H.t.J=7Hz), 2.42 (3H.s), 4.42 (2H.q.J=7Hz), 6.9-7.6 (9H.s)
- 4) 1 + ( 2 . 4 ジフルオロフェニル ) 5 -[ 4 - ( メチルナオ )フェニル ] ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル
- IR (存填): 1720, 1605, 1515 cm-1
- RHR (CDC1<sub>3</sub>. δ): 1.40 (3H.ε.J=7Hz), 2.42 (3H.ε), 4.43 (2H.q.J=7Hz), 6.7-7.8 (8H.ε)
- 5) 1 (3-フルオロフェニル) 5 [4 -(メテルテオ)フェニル]ピタゾール-3-カルボン防エテルエステル
- IR (痔膜): 1720. 1605. 1490 cm<sup>-1</sup>
- NHR (CDCl<sub>g</sub>. 6): 1.42 (3H.t.J=7Hz). 2.44 (3H.s). 4.42 (2H.q.J=7Hz). 6.9-7.5 (9H.s)
- 8) 5 [ 4 (メチルチオ)フェニル] 1 -

#### 家技術14

1) 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メナルナオ) フェニル] - 3 - (トリフルオロメナル) ピラソール

メチル)ピラゾール 1R (降級): 1805. 1515. 1500 cm<sup>-1</sup> NMR (CDC1<sub>0</sub>. &): 2.48 (3H.o). 6.72 (1H.

Hess (m/z): 352 (H<sup>\*</sup>) 2) 5 - [ 4 - (メナルナオ ) フェニル ] - 1 -

2) 5 - [ 4 - (メナルテオ)フェニル] - 1 -( 4 - ピリジル)ピラゾール - 3 - カルボン酸エ

チルエステル塩酸塩

数点: 181-186°C IR (x5s-4): 1720, 1630, 1600, 1510 cm<sup>-1</sup>

a). 7.0-7.4 (88.m)

HKR (DHSO-d<sub>B</sub>, 6): 1.34 (3H.c.J=7Hz). 2.51 (3H.s). 4.37 (2H.q.J=7Hz). 7.21 (1H.s). 7.33 (4H.s). 7.72 (2H.d.J=5Hz). 8.85 (2H.d.J=5Hz)

Hans (n/z): 339 (H\*)
3) 1 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メテルテオ)フェニル] - 3 - カルボン酸エチ

フェニルピラゾール - 3 - カルポン酸エテルエス テル

IR (神順): 1705. 1600. 1560. 1500 cm<sup>-1</sup> NMR (CDC1<sub>3</sub>, &): 1.40 (3H.t.J=7Hz). 2.45

(3H.s), 4.42 (2H.q.J=7Hz), 6.9-7.5 (10H.m)

7) 1 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - [4 - (メチルテオ) フェニル] ピラゾールー3 - カルボン酸エチルエステル

IR (薛蕻): 1720, 1605, 1510 cm<sup>-1</sup>

NHR (CDC1<sub>3</sub>· 8) · 1.42 (3H.±.J=7Hz). 2.47 (3H.±). 3.86 (3H.±). 4.45 (2H.q.J=7Hz). 6.8-7.4 (9B.m)

8) 1 - ( 4 - メテルフェニル ) - 5 - [ 4 - ( メテルテオ ) フェニル ] ピラゾール - 3 - カルボン酸エテルエステル

IR (種族): 1720. 1805. 1520 cm<sup>-1</sup>

NHR (CDC1<sub>3</sub>, 8), 1.42 (3H.t.J=7Hz), 2.37 (3H.m), 2.47 (3H.m), 4.45 (2H.q.J=7Hz), 7.00 (1H.m), 7.0-7.4 (8H.m)

#### 特開平3-141261(35)

9) 5 - (4 - 74 + 07 - - 4) - 1 - [4 -(メチルチオ)フェニル ] ピラゾールー 3 - カル ボン砂エチルエステル **粉点: 95-96.5℃** IR (x5:-4): 1710, 1610, 1545, 1495 cm-1 NHR (CDC1 .. 8 ) : 1.42 (3H.t.J=7Hz). 2.49 (3R. s). 4 45 (2H. n. Ta7Hz). 6 9-7 8 (9H.m) Hass (m/s) : 356 (H\*) 10) 8 - [ 4 - (メテルチオ)フェニル] - 1 -( 4 - ニトロフェニル ) ピラゾールーミーカルボ ン酸エテルエステル **新点: 157-159℃** IR (#50-4) : 1695, 1655, 1590, 1510 cm<sup>-1</sup> Hans (m/s) : 383 (H\*) 11) 1 - (4 - 74 + 07 - 44) - 5 - [5 -( / f A f x ) - 2 - f x = A ] L 9 Y - A - 3 - カルボン酢エチルエステル IR (存鎮): 1720, 1600, 1510 cm-1 HHR (CDCl<sub>2</sub>, δ) : 1.39 (3H.t.J=7Hz). 2.44 (OH. m) Mess (m/z) : 351 (M\*) 15) 5 - (4 - 1 ) + 27 = = 4) - 1 - (4 -ニトロフェニル ) ピラゾールー3-カルボン酸エ + 1. 2 2 5 4 融点: 161-162°C IR (x5>-4) : 1710. 1615. 1595. 1525. 1500 cm<sup>-1</sup> Mess (m/z) : 367 (M\*) 18) 5 - (4 - アセテルフェニル) - 1 - (4 -フルオロフェニル ) ピラゾールー3-カルボン酸 エナルエステル 前点: 220-222°C

IR (x50-4) : 1710, 1610, 1510 cm<sup>-1</sup>

17) 5 - [ 3.5 - ジ( t - プテル ) - 4 - ヒド

ロキシフェニル ] - 1 - ( 4 - フルオロフェニ

ん)ピラゾールー3ーカルボン酸ユテルエステル

IR (\*5\*-1): 3550, 1730, 1605, 1510 cm-1

Hess (m/z) : 352 (H\*)

数点: 173-174℃

(3H. s), 4.42 (2H. g. Je7Hz), 6 6-7 4 (78. n) 12) 1 - (4 - 74 + 07 - - 4) - 5 - [4 -( \*ルミルアミノ) フェニル ] ピラゾールー 3 ー カルボン酸エテルエステル 融点: 184-186℃ IR (XFe-4) : 3500, 1730, 1720, 1600, 1600 1510 ce<sup>-1</sup> Mass (m/s) : \$55 (H\*) 13) 5 - [6 - ( \* + \* + + ) - 2 - + \* = \* 1 - 1 - ( 4 - ニトロフェニル ) ピラゾール - 3 -カルボン酸エテルエステル IR (存録): 1225, 1600, 1525, 1500 cm-1 14) 1 - (4 - = + 07 = = k) - 5 - (4 - + リル)ピラゾールー3-カルポン酸エチルエルテ 融点: 147-149°C IR (x5.-x): 1715, 1595, 1525, 1500 cm-1 NHR (CDC1e. 6): 1.43 (SH.t.J=7Hz), 2.39 (3H.s). 4.43 (2H.q.J=7Hz), 6.9-8.3 WHR (DHSO-dg. 6): 1.25 (16H. s), 1.31 (3H. t.J=8Hz). 4.32 (2H,q,J=8Hz). 5.96 (2H. a), 7,08 (1H.s), 7,2-7,5 (4H.m) Hess (m/z) : 438 (H\*) 18) 1 - ( 2 . 5 - ジフルオロフェニル ) - 5 -[4-(メナルテオ)フェニル ] ピラゾールー3 - カルボン酸エテルエステル

Esse (m/z): 438 (H<sup>\*</sup>)
18) 1 = (2.5 ± ツブルオロフェニル) - 5 = [4 - (ノナルナオ)フェニル] ピッソールー3 - カルボン酸エナルエステル 形点: 81 - 84 °C

IR (xp→1): 1750. 1800. 1510 cm<sup>-1</sup>

HHR (COC1<sub>3</sub>·6): 1.43 (3H.\*1,3-FHz), 2.47

(5H.\*a). 4.46 (2H.\*q.J=7Hz), 7.0-7.4

(6H.\*a)

Hesse (a/z): 374 (H<sup>\*</sup>)

19) 5 = [4 - (ノナルナオ)フェニル] - 1 - (2 - ニトロフェニル) ビッソールー3 - カルボン酸エナルエステル

政点: 155 - 157 °C

IR (xp→1): 1715. 1805. 1535 cm<sup>-1</sup>

NHR (CDC1g. 6): 1.41 (SH.t.J=7Hz), 2.45

(3H.s), 4.44 (2H.g.J=7Hs), 7.0-8 1

(9H.m)	5.67 (1H.m). 6.53 (1H.m). 6.8-7.3
Hass (m/z) : 383 (H <sup>+</sup> )	(88.m)
20) 1 - ( 4 - フルオロー 2 - ニトロフェニル )	Mass (m/z) : 316 (M*)
- 5 - [ 4 - (メチルチオ)フェニル]ピラゾー	- 23) 3 - (フルオロメチル) - 5 - [ 4 - ( メチ
ルー3-カルボン酸エチルエステル	ルチオ)フェニル ] - 1 - ( 4 - ニトロフェニ
1R (将版): 1725. 1590. 1545. 1510 cm <sup>-1</sup>	ね ] ピラゾール
NER (CDC13. 6): 1.41 (3H.t.J=7Hz). 2.46	融点: 165-167°C
(3H.s). 4.36 (2H.q.J=7Hx). 6.9-8.0	IR (x5*~4) : 1500. 1520. 1500 cm <sup>-1</sup>
(8H.m)	NMR (CDC13. 6) : 2.50 (SH. a). 5.36 (1H. a).
Ness (m/z) : 401 (H <sup>+</sup> )	5.60 (1H.s). 6.64 (1H.s). 7.1-8.3
21) 5 - [ 4 - (メナルナオ)フェニル] - 1 -	(88)
( 4 -ニトロフェニル ) - 3 - トリフルオロメチ	Ress (m/z) : 343 (K <sup>+</sup> )
ル ) ピラゾール	24) 3 - (ジフルオロメテル) - 1 - ( 4 - ニト
股点: 163-164°C	ロフェニル)-5-[4-(メテルチオ)フェニ
IR (x5+-x) : 1500. 1525 cm <sup>-1</sup>	ル ] ピラゾール
22) 3 - (フルオロメチル) - 1 - (4 - フルオ	胜点: 124-129°C
ロフェニル)-5-[4-(メナルテオ)フェニ	IR (x5;-x) : 1600. 1520 cm <sup>-1</sup>
ル ] ピラソール	NHR (CDC13. 6) : 2.50 (3H.s). 6.5-8.5
IR (蒋謨) : 1600. 1515 cm <sup>-1</sup>	(10H.m)
RER (CDC13. 6): 2.44 (3H.s). 5.14 (1H.s).	Mass (m/z) : 361 (K*)
25) 3 - (ジフルオロメチル) - 1 - (4 - フル	<b>实施</b> 例15
オロフェニル)— 5 — [ 4 — ( メテルナオ ) フェ	1) 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3 - [ 4 -
= x ] E 5 7 - x	(メナルスルホニル)フェニル]ピラゾール-5
胜点: 70-71°C	- カルボニトリル
IR (x/s-4) : 1600. 1520 cm <sup>-1</sup>	融点: 200-202℃
NHR (CDC13. 8): 2.48 (3H.s). 6.7-7.4	IR (x5=-x) : 2240. 1600. 1515 cm <sup>-1</sup>
(10H.m)	NMR (DMSO-d <sub>6</sub> , & ) : 3.28 (3H.a), 7.4-8.3
Hess (m/z) : 334 (H <sup>+</sup> )	( 9H . m )
26) 1 - ( 2 - クロロフェニル ) - 5 - [ 4 -	Hess (m/z) : 341 (H*)
( メテルチオ ) フェニル ] ピラゾールー 3 ーカル	2) 1 = ( 4 = フルオロフェニル ) - 5 - [ 4 -
ポン酸エチルエステル	(メチルチオ)フェニル]ピラゾールー3-カル
<b>胎点: 119-120°C</b>	ポニトリル
IR (x5,-x) : 1715. 1605 cm <sup>-1</sup>	<b>搬点:106-107℃</b>
NMR (CDC13.8): 1.42 (SR.t.J=7Hz). 2.45	IR (x5:-2): 2250. 1500. 1510 cm <sup>-1</sup>
(3H.s). 4.45 (2H.q.J=7Hz). 7.0-7.6	NMR (CDC13. 6) : 2.48 (3H.s). 6.84 (1H.s).
(9H.m)	7.0-7.4 (8H.m)
Hens (m/z): 372 (H*). 344	Hess (m/z) : 309 (H*)
実施例 6 と同様にして下記の化合物(実施例15	3) 5 - [ 4 - ( メテルスルホニル ) フェニル ]
-1)から15-29))を得る。	- 1 - ( 4 - ピリジル ) ピラゾール - 3 - カルポ
	ニトリル

# 特間平3-141261 (37)

NHR (CDC1. 6): 3.07 (3H.s), 7.00 (1H.s). IR (\*/\*-\*): 2250, 1585, 1500 cm-1 7.0-8.0 (8H.m) NHR (DMSO-dg. δ): 3.27 (3H.s). 7.3-8.1 Hess (m/z) : 341 (H\*) (7H.m). 8.70 (2H.d.J=SHz) 6) 1 - (2.4 - ジフルオロフェニル) - 5 -Hess (m/z) : 324 (H\*) [ 4-(メチルスルホニル)フェニル ] ピラゾー ルー3ーカルポニトリル 4) 5 - [ 4 - ( × + ル + + ) フェニル ] - 1 -( 4 - ピリジル ) ピラゾール - 3 - カルボニトリ 融点: 129-130℃ ル塩酸塩 IR (#50-4) : 2250, 1610, 1520 cm-1 m 点 : 185-188°C NHR (CDC12. 6) : 3.08 (3H.s). 6.8-8.0 IR (#5.-\*): 2350, 2250, 2120, 2020, 1630, 1510 cm<sup>-1</sup> Hess (m/z) : 359 (K\*) NMR (DMSO-d., & ) : 2,50 (3H.s), 7,1-7,6 7) 1 - (3 - 74 + 07 - 54) - 5 - [4 -(メテルスルホエル)フェニル]ピラゾールー3 (7H.m). 8.75 (2H.d.J=6Hz) Kass (m/z) : 292 (H\*) # A : 167 - 168°C 5) 1 - (2 - フルオロフェニル ) - 5 - [4 -(メナルスルホニル)フェニル 1 ピラゾールー3 IR (x5=-x) : 2250, 1600, 1495 cm-1 - カルポニトリル NHR (DHSO-ds, &): 3.26 (3H.s). 7.2-8.0 (98.0) # # 147-146℃ IR (19-4) : 2250, 1600, 1500 cm-1 Hess (m/z) : 341 (H\*) 8) 5 - ( 4 - メテルスルホニル ) フェニル ] -1-フェニルピラゾールー3-カルポニトリル 6.96 (1H.s), 7.1-8.0 (8H.s) 数点: 179-180°C 11) 5-(4-フルオロフェニル)-1-[4-IR (#20-%) : 2250, 1600, 1500 cm-1 (メチルチオ)フェニル 1 ピラゾールー 3 - カル NHR (DMSO-de. 6 ) : 3,25 (3H. s), 7,3-8,0 ポニトリル (108 -) # d : 82 - 83°C Hens (m/z) : 323 (H\*) IR (#5=-x) : 2250, 1810, 1545, 1500 cm-1 9) 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 5 - [ 4 -Mans (m/z) : 309 (H\*) (メテルスルホニル)フェニル]ピラゾールー3 12) 5 - [ 4 - (メテルテオ)フェニル] - 1 -- カルポニトリル ( 4 - ニトロフェニル ) ピラゾールー 3 - カルボ 数点: 153-154°C = 104 IR (xys-4) : 2250, 1600, 1515 cm-1 **数点: 165-166°C** IR (x5=-4) : 2250. 1600. 1520. 1480 cm<sup>-1</sup> NNR (DMSO-dg. 6 ) : 3.25 (3H.s), 3.80 (3H. a), 7.0-8.0 (9H.m) Mess (m/z) : 336 (H\*) Mass (m/z) : 353 (H\*) 13) I - (4 - 7 + 7 D 7 + - + ) - 5 - [5 -10) 1 - ( 4 - メテルフェニル ) - 5 - [ 4 -(メナルチオ)-2-チェニル]ピラソール-3 (ノテルスルホニル)フェニル 1 ピラゾールー 3 - カルポニトリル - カルポニトリル IR (海豚): 2250, 1600, 1510 cm -1 M .4 : 210 - 211 C 14) 5-[5-(メテルテオ)-2-テエニル] IR (x5=-x) : 2250. 1600. 1515 cm-1 -1-(4-ニトロフェニル)ピラゾール・3-NMR (CDC1, 8): 2.41 (3H.s); 3.08 (3H.s). カルボニトリル

# d : 194 - 195℃

15) 1 - ( 4 - JA + D 7 + = A ) - 5 - [ 4 -( N - ホルミルメテルアミノ) フェニル] ピラ V-2-3-12#= 100 #0 di : 147 - 148°C IR (x5+-4) : 2250, 1675, 1615, 1510 cm-1 NHR (DHSO-de. 6): 3.19 (3H.s), 7.2-7.7 (9H.m), 8.46 (1H.m) Hass (m/r) : 320 16) 5 - [ 4 - ( 7 + 5 7 3 + ) 7 - = 4 ] - 1 - (4-フルオロフェニル)ピラゾールー3-カ \*\*= \* \* \* \* # 4 : 96 - 98°C IR (\*\*\*-\*): 3340, 2250, 1670, 1600, 1535, 1510 cm-1 NMR (DMSO-de. & ) : 2.04 (3H.s). 7.1-7.6 (9H.m), 10.10 (1H.m) Hees (m/r) : \$20 (H\*) 17) 1 - [ 4 - ( N - ホルミルメテルアミノ ) フェニル 1 - 5 - ( 4 - トリル ) ピラゾールー 3 20) 1.5-ピス(4ーメトキシフェニル)ピラ ゾールー3ーカルポニトリル 融点: 79 - 80°C IR (#5.-\*) : 2250. 1610. 1515 cm-1 NHR (CDC1: 8): 3.81 (3H.m), 3.83 (3H.m), 6.7-7.3 (9H.m) Mans (m/z) : 305 (H\*) 21) 5 ~ (4 - シアノフェニル) - 1 ~ (4 - 7 ルオロフェニル)ピラゾールー 3 - カルボニトリ 融点: 154-156°C IR (x52-4) : 2250. 2230. 1615. 1510 cm-1 NHR (CDC13.8): 6.96 (1H.s). 7.0-7.7 (8H. a) Hsss (m/z) : 288 (H\*) 22) 5-「3.5-ジ(t-プナル)-4-ヒド ロキシフェニル ] - 1 - ( 4 - フルオロフェニ 4 ) ピラゾールー3 - カルポニトリル **数点: 189-190℃** IR (\*5 -- 4): 3600, 2250, 1600, 1500 cm-1

IR (梅原): 2250, 1600, 1525, 1500 cm-1

- カルポニトリル IR (森林): 2250, 1680, 1810, 1515 cm-1 NMR (CDC1 -. 8 ) : 2.38 (3H. s), 3.33 (3H. s). 6.8-7.4 (9H.m), 8.55 (1H.m) 18) 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - ( 4 -数点: 122-123°C IR (#5=-4) : 2250, 1610, 1500 cm-1 NHR (CDC1 2. & ) : 3.82 (SH.s), 5.8-7.4 (9H. Mass (m/z) : 293 (K\*) 19) 5-(4-メトキシフェニル)-1-(4-ニトロフェニル ) ピラゾールー 3 ー カルポニトリ Mad : 125 - 126°C IR (x5.-A): 2250, 1615, 1600, 1520. 1500 cm-1 Mass (m/z) : \$20 (H\*) NHR (DMSO-de. & ) : 1.24 (188. s), 6.96 (28. s). 7.3-7.5 (5H.m) Hess (m/z) : 391 (H\*), 378 23) 1 - ( 2 - フルオワフェニル ) - 5 - [ 4 -(メチルチオ)フェニル]ピラゾールー3ーカル ポニトリル 融点: 76-77°C IR (xye-4) : 2250, 1600, 1505 cm-1 NHR (CDC1 2. 8 ) : 2.46 (3R,s). 6.67 (1H.s). 7.0-7.6 (SH.m) Hess (m/z) : 309 (H\*) 24) 1 ~ ( 2 . 4 - ジフルオロフェニル ) - 5 -

- 2 & H = | 1 | & B : AL : 74 - 75 °C 12 (18\*--) : 2250. 1800. 1820 cm<sup>-1</sup> NHH (COCl<sub>3</sub> \* 6 ) + 2 : 47 (3H; s), 8 : 8 - 7 : 8 (8H. s) 8) Hess (s/z) : 527 (H<sup>\*</sup>)

[4-(メチルナオ)フェニル]ピラゾール-3

25) 1-(2.5-ジフルオロフェニル)-5-

# 特別平3-141261 (39)

[ 4 - (メテルチオ)フェニル]ピラゾール- 3 - カルボニトリル

IR (存襲): 2250, 1625, 1800, 1510 cm<sup>-1</sup> 26) 1 - [ 4 - ( N - ホルミルメテルアミノ )

フェニル ] - 5 - [ 4 - (メチルナオ)フェニ

ル ] ピラゾールー3ーカルボニトリル

耐点: 132-134℃

IR (x5=-x): 2250. 1670. 1600. 1515 cm-1

Mass (m/z) : 348 (H\*)

27) 5 - [ 4 - (メテルテオ)フェニル] - 1 - (2 - ニトロフェニル) ピラゾール - 3 - カルボ

ニトリル

IR (存版): 2250. 1605. 1535 cm<sup>-1</sup>

28) 1 - ( 4 - フルオロ- 2 - ニトロフェニル ) - 5 - [ 4 - (メデルテオ)フェニル ] ピラゾー

ルー3 - カルボニトリル

IR (薄類): 2250, 1590, 1550, 1510 cm<sup>-1</sup>

28) 1 - ( 2 - クロロフェニル ) - 5 - [ 4 - (メナルナオ)フェニル ] ピラゾール - 3 - カル

ホニトリル

数点: 124-125°C

IR (#51-4) : 2250, 1600 cm-1

NMR (CDC1, 8): 2.45 (3H.m), 8.88 (1H.m).

7.0-7.5 (8H.m)

Hass (m/z) : 325 (H\*)

(以下余白)

### 実施例16

1 - (4 - アルオロフェニル) - 5 - [4 - (ノアルナオ)フェニル] ピフゾールー3 - アミン(3 g )、塩化鉄二硝(1.5 g ) 対よび 三硝酸 i - ブナル (1.14 g )のアセトニトリル (50 k) 対よび ジオキ 中ン(20 ki) 中級合物を重視で 4 時間 度計する。不開物を達通し、繊維に動能エテルと 木を加える。 有機層を分離し、指版酸で疣物 失 乾燥、繊維する。 結状技能 (5.5 g ) モシリカゲル (40 g ) カラムクロマトグラフィーに 付し、トルエンと酢能エテルの複合物鉱(10:1) で用出して、1 - (4 - アルオロフェニル) - 5 - [4 - (ノチルテオ)フェニル] ピラゾール (1.4 g )の現色能状物を作る。

IR (降級): 1600, 1510 cm-1

NHR (CDC13. & ) : 2.48 (3H.s). 6.48 (1H.d.

J=1.8Hz), 6.9-7.4 (8H.m), 7.70 (1H.d. J=1.8Hz)

Mass (m/z) : 284 (M\*)

実施例2と同様にして下記の化合物(実施例17

-1)から17-30))を得る。

#### 大原 2017

1) 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - [ 4 -( メテルスルホニル ) フェニル ] ピラゾール

# # : 110-112°C

IR (#F#-4) : 1600, 1515 cm-1

FHR (DHSC-d<sub>6</sub>, & ) : 3.25 (3H.s), 6.83 (1H.d.

J=1.9Hz), 7.2-8.0 (9H.m)

Hass (m/z) : 318 (H\*)

2) 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - [ 4 - (メテルスルホニル ) フェニル ] ピラゾール - 3

- カルポニトリル

数点: 197°C ,

IR (x5=-4) : 2240, 1600, 1515 cm<sup>-1</sup>

3) 5 - [ 4 - ( メテルスルホニル ) フェニル ] - 1 - ( 4 - ビリジル ) ピラゾール- 3 - カルボ

ン酸エテルエステル

融点: 195-199°C

IR (x5=-x) : 1715. 1585. 1500 cm-1

NHR (DHSO-d<sub>6</sub>, 6 ) : 1.33 (3H.c.J=7Hz). 3.28

# 特別平3-141261(40)

(3H.s), 4.37 (2H.c.Je7Hz), 7.2-7.4 (3H. (88.a) m), 7.62 (2H.d.J=8.5Hz), 7.97 (2H.d. Hass (m/z) : 406 (H\*) J=8.5Hz). 8.68 (2H.br s) 6) 1 - (3 - 7 + + 0 7 = = + ) - 5 - [4 -Mass (m/z) : 371 (H\*) - (メチルスルホニル)フェニル ] ピラゾールー 3 - カルボン酸エチルエステル (メナルスルホニル)フェニル]ピテゾールー3 #4 : 110 - 112°C - カルボン酸エチルエステル IR (850-6) : 1720, 1805, 1490 cm-1 融点: 165~187°C NMR (CDC1, 6) : 1.43 (3H. t. J=7Hz), 3.09 IR (#2+-4) : 1720, 1600, 1500 cm-1 (3H. a), 4.47 (2H. g. J=7Hz), 7.0-8.1 NHR (CDCI., & ) : 1.43 (SH. t. I=7Hz). 3.06 (1 H. m) (3H.s). 4.47 (2H.g.J=7Hz). 7.0-7.9 (9H. Hass (m/z) : 388 (H\*) 7) 5 - [4 - ( / + ルスルホニル ) フェニル ] - 1 - フェニルピラゾール - 3 - カルボン酸エチ Hess (m/z) : 388 (H\*). 316 5) 1 - ( 2 . 4 - U 7 & + 0 7 - - B ) - 5 -IR (舞襲): 1720, 1500, 1500 cm-1 [4-(メナルスルホニル)フェニル]ピラゾー 8) 1-(4-メトキシフェニル)-5-[4-ルー3-カルボン粉エチルエステル 56 .ft : 184 - 185°C (メチルスルホニル)フェニル]ピラゾールー3 IR (x2x-x) : 1730 1605 1520 cm-1 - カルボン酸エナルエステル NMR (CDCl<sub>2</sub>. & ) : 1.40 (3H. t. J=7Hz), 3.07 **職点: 122-125℃** IR (xys-4) : 1715, 1610, 1590, 1515 cm-1 (3H.s), 4.47 (2H.o.Js7Hz), 5.8-8.0 (7H. m) Hass (m/z) : 400 (H\*) Hess (m/z) : 347 (H\*) 9) 1 - ( 4 - x + A 7 z = A ) - 5 - [ 4 -(メチルスルホニル)フェニル]ピクゾールー3 12) 5 - 「5 - (メナルスルホニル) - 2 - ナエ ニル ] - 1 - ( 4 - ニトロフェニル ) ピラゾール - カルボン酸エテルエステル - 3 - カルポニトリル **融点: 149-151°C** 数点: 98-106°C IR (x5s-4) : 1720, 1600, 1520 cm-1 IR (x5s-x) : 2250, 1615, 1595, 1530 cm-1 Hass (m/z) : 384 (8°) 101 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] Hess (m/z) : 374 (H\*) - 1 - ( 4 - ニトロフェニル ) ピラゾールー 3 -13) 1 - (2,5 - ジフルオロフェニル) - 5 -「 4 - ( メナルスルホニル ) フェニル ] ピラゾー \*\*\*\* ルー3ーカルポニトリル # 4 : 199 - 200°C IR (\$20-4) : 2250, 1600, 1530, 1500 cm-1 融点: 139-140°C IR (x5+-4) : 2250, 1620, 1605, 1505 cm-1 Mass (m/z) : 356 (H\*) NHR (DHSO-d6. & ) : 3.26 (3R. m). 7.4-8.0 11) 1-(4-フルオロフェニル)-5-[5-(メチルスルホニル)ー2ーチェニル1ピラゾー (8H.m) ルー3 - カルポニトリル Mass (m/z) : 359 (K\*) 14) 1 - [ 4 - ( N - \* n & n / f n f & f ) 90 d : 131 − 132°C IR (#50-4) : 2250, 1510 cm-1 フェニル 1 - 5 - ( 4 - ( メナルスルホニル ) フェニル ] ピラゾールー 3 ーカルボニトリル NHR (DHSO-de, & ) : 3.35 (3H.s). 7.3-7.8 # 4 1 170 - 173°C

# 特開平3-141261(41)

IP (10-1) : 2250 1610 1620 cm-1 TR (\$5=-4) : 1800, 1835 cm-1 NHR (DHSO-de, & ) : 3.23 (3H.s). 3.26 (3H. Hees (m/z) : 411 (H\*) s). 7.4-8.0 (9H.m). 8.68 (1H.s) 18) 3 - 7 0 + - 1 - (4 - 7 1 + 0 7 + - 1 ) Hann (m/m) : \$80 (H\*) · - 5 - [4 - (/ + + 2 + + = + ) フェニル ] ピ 15) 5 - [ 4 - ( メテルスルホニル ) フェニル ] 2 1/ - 0. -1-(2-= bp7 = = A) P9 Y-A-3-Mar : 185 - 166°C カルポニトリル IR (F78-4) : 1800, 1515 cm-1 融点: 123-125°C NMR (DMSO-da. & ) : 3, 24 (3H. s), 7.03 (1H. IR (x20-4) : 2250, 1805, 1535 cm-1 s), 7.2-8.0 (8H.m) Hans (m/z) : 368 (N\*) Heen (m/r) : 396, 394 18) 1 - ( 4 - フルオロー 2 - ニトロフェニル ) 19) N - シクロプロピル - 1 - ( 4 - フルオロ - 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] ビ フェニル)-5-「4-(メチルスルホニル) サゾールー 3 - カルポニトリル フェニル]ピラゾールー3-カルポキサミド 新点: 191-193°C 数点: 185-186°C IR (\*\*\*-\*) : 2250. 1600. 1645. 1510 cm-1 IR (x/x-x): 3350, 1660, 1605, 1545, 1535. Hens (m/r) : 386 (H\*) 1510 0="1 17) 5 - [ 4 - ( / テルスルホニル ) フェニル ] NMR (CDC1-, 6): 0.6-1.0 (4H.m), 2.8-3.0 -1-(4-= bp7+= n)-3-(by7h (1H.m). 3.08 (3H.m). 7.0-7.5 (8H.m). オロメチル)ピラゾール 7.90 (2H.d. Ja8Hz) 融点: 183-164°C Kees (m/z) : 399 (H\*) 20) 5 - [4 - ( / + 4 2 4 \* = 4 ) 7 . = 4 ] 勘点: 102-103°C -1-[4-=+ a z z = ~ ] ピラゾール - 3 -IR (x5+-4) : 1740. 1720. 1600. 1515 cm-1 カルボン酸エチルエステル NHR (CDC12, &): 2.14 (3H.s), 3.07 (3H.s). 融点: 209 - 210°C 5.10 (2H.s), 6.86 (1H.s), 7.0-8.0 (8H. IR (\*50-4) : 1710. 1600. 1525 cm-1 NHR (DHSO-dg, 8 ) : 1.33 (3H.c.J=7Hz). 3.26 Mess (m/z) : 388 (H\*), 345 (3H.s), 4.37 (2H.g.J=7Hz), 7.38 (1H.s), 23) 3-(クロロメチル)-1-(4-フルオロ 7.5-8.4 (88.m) フェニル) - 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) Hess (m/z) : 416 (H\*) フェニル ] ピラゾール 21) 3 - ( フルオロメチル ) - 1 - ( 4 - フルオ **勤点: 155-156℃** ロフェニル) - 5 - [ 4 - ( メテルスルホニル ) IR (x50-1) : 1600, 1515 cm-1 フェニル1ピラソール NMR (DMSO-de, 8): 3.25 (3H.s), 4.82 (2H. 融点: 166-167°C e). 6.91 (1H.e). 7.2-8.0 (6H.m) IR (x50-4) : 1600, 1515 cm-1 Hans (m/z) : 364 (H\*) NMR (DMSO-46. 8) : 3.25 (3H.s). 5.35 (1H. 24) 3-(フルオロメテル)-5-[4-(メナ s), 5.59 (1H.s), 6.9-8.0 (8H.m) A ス ル ホ ニ ル )フェニル ] - 1 - ( 4 - ニトロ Kens (m/r) : 348 フェニル)ピラゾール 22) M M 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 -数点: 152-155°C [4-(メナルスルホニル)フェニル]-3-ビ IR (x5=-1) : 1800. 1525 cm-1 ラゾリルメチル Hess (m/z) : 375 (H+)

# 特開平3-141261(42)

25) 3-(ジフルオロメテル)-1-[4-(メ IR (x50-4) : 1800, 1810 cm-1 ナルアミノ)フェニル ] - 5 - [ 4 - ( メナルス NMR (CDC1.. & ) : 3.10 (3H.s), 7.0-8.0 ムホニル )フェニル ) ピラゾール (9H.m) **新点: 175-176°C** Hann (m/r) : 395 394 IR (85s-4) : 3430, 1815, 1540 cm<sup>-1</sup> 28) N-フェニル-1-(4-フルオロフェニ HHR (CDC1, 8): 2.72 (3H.s), 3.07 (3H.s), ル)-5-[4-(メナルスルホニル)フェニ 3.97 (1H.s). 6.5-8.1 (10H.m) ル ] ピラゾールー 3 - カルポキサミド Hann (m/z) : 377 (H\*) m at : 252 - 231℃ 26) 3 - (ジッルオロメチル) - 1 - ( 4 - フル IR (x50-4) : 3350, 1680, 1595, 1535. オロフェニル)- 5 - 「4 - ( メチルスルホニ 1505 cm-1 ル ) フェニル ] ピラゾール NHR (DHSO-dg. & ) : 3.26 (3H.s). 7.0-8.0 an d : 190 - 191°C (14H.m), 10.28 (1H.m) IR (\*/\*-\*) : 1600, 1515 cm-1 Hass (m/z) : 435 NMR (CDC1.. & ) : 3.08 (3H.s). 6.5-8.0 29) 1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(10H.m) (メチルスルホニル)フェニル]-3-(1-ピ Hess (m/z) : 366 (H\*) ロリジニルカルポニル ) ピラゾール 27) 4 - 10 - 1 - (4 - 2 + 10 2 - - + ) 融点: 229-230°C - 5 - [4 - (メテルスルホニル)フェニル]ビ IR (x/s-4) : 1615, 1515, 1500 cm-1 A 1/ - 4 MMR (CDC1g. 6): 1.77-2.07 (4H.m), 3.00 融点: 169-170°C (3H.e), 3.67 (2H.t. I=6Hz), 3.97 (2H.t. カト 政治をエクノールから取放品して、1~(4 J=6Hz), 6.9-7.5 (7H.m), 7.87 (2H.d. - フルオロフェニル ) - 5 - [ 4 - ( メテルテ オ ) フェニル ] ピラゾールー 3 - カルボン酸 ( 2 Hess (m/z) : 413 (H<sup>+</sup>) 30) 1 - (2 - 2007 + = 4) - 5 - [4 g )を結晶として得る。 (メチルスルホニル)フェニル]ピラゾールー3 ## # : 199 - 200°C IR (\*F\*-\*): 3550, 3500, 2500, 1710, 1680. - カルボニトリル 1600, 1516 cm<sup>-1</sup> m 点: 151-152°C Mass (m/z) : 328 (H\*) IR (x0=-4) : 2250, 1510, 1545, 1490 cm-1 NHR (CDC1.. 8): 3.05 (3H.s). 7.02 (1H.s). 事集例18と同様にして下記の化合物(実施例19 7.3-8.0 (8H.m) -1)から19-11))を得る。 安施例19 Mass (m/z) : 375 (H\*) 1) 5-「4-(メナルスルホニル)フェニル ] 安施例18 - 1 - ( 4 - ビリジル ) ビラゾールー 3 - カルボ 1-(4-74 + 07 + = 1) - 5 - [4 -(メナルナオ)フェニル]ピラゾールー3-カル 動き: 270-271°C(分解) ポン酸エチルエステル(3.6g)と水酸化カリウ IR (35+-4) : 1690, 1610, 1510 cm-1 ム(2 g)のメタノール(50ml)中混合物を30分 間薄折する。海媒を留去する。残凌を水に溶解 NMR (DMSO-dg. & ) : 3.28 (3H.s), 7.2-8.0 (7H.m), 8.66 (2H.fo-F s). 13.25 (1H.s) し、クロロホルムで洗浄する。水層を希塩酸で酸 性とし、酢酸エテルで抽出する。抽出物を水洗 Hess (m/z) : 343 (M\*) し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮する。得ら 2) ちょじょっくメチルチオ ) フェニル ] - 1 -

### 特別平3-141261(43)

( 4 - ビリジル ) ピラゾールー 3 - カルボン助 Hase (m/z) : 578 (H\*) 勒点: 225-227年 5) 1 - (3-フルオロフェニル) - 5 - [4-IR (#5+-4) : 3400, 2400, 1700 1600 (メテルスルホニル)フェニル1ピラゾールー 3 1510 cm<sup>-1</sup> カルボン酸 Nass (m/z) : 311 (H\*) IR (x5--1) : 2630. 1705. 1600. 1490 cm-1 3) 1-(2-フルオロフェニル)-5-[4-NHR (DMSO-de. 6) : 3.26 (3H.s), 7.1-8.0 (メチルスルホニル)フェニル]ピラゾールー3 (9H.m) Hess (m/z) : 350 (K\*) 融点: 228~229℃(分解) 5) 5 - [ 4 - (メテルスルホニル)フェニル] IR (x5==4) : 2600. 1700. 1600. 1500 cm<sup>-1</sup> - 1 - フェニルピラゾール - 3 - カルボン酢 NMR (DMSO-dg. &): 3.25 (3H.s), 7.22 (1H. **新点:203-205℃** s). 7.3-8.0 (8H.m), 13.17 (1H.s) IR (x7.-x): 2625, 1700, 1600, 1495 cm-1 Nass (m/z) : 350 (K\*) Ness (m/z) : 342 (H\*) 4) 1-(2.4-ジフルオロフェニル)-8-7) 1-(4-メトキシフェニル)-5-[4-[ 4-(メナルスルホニル)フェニル]ピラゾー (メテルスルボニル)フェニル]ピラゾールー3 ルー3ーカルボン助 融点: 231-233℃(分解) m . a : 197 - 199℃ IR (xy,-x): 2500, 1700, 1600, 1515 cm-1 IR (x5.-4) : 1700, 1600, 1515 cm-1 HHR (DHSO-dg. 6): 3.25 (3H.s). 7.3-8.0 Hess (m/z) : 372 (H\*) (8H.m), 13.20 (1H.m) 8) 1-(4-メテルフェニル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル] ピラゾールー3 10) 5 - [ 4 - ( メテルテオ ) フェニル ] - 1 -- カルボン船 ( 4 - ニトロフェニル ) ピラゾールー 3 - カルボ ₩.# : 185-187°C IR (#5.-4) : 2500. 1700. 1600. 1510 cm-1 融点: 188-189°C Name (m/z) : 356 (H\*) IR (x5,-x) : 1690, 1595, 1520 cm-1 9) 5 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 - [ 4 -Ness (m/z) : 355 (m\*) ( メチルチオ ) フェニル ] ピラゾールー3-カル 11) 1 - ( 2 . 4 - ジフルオロフェニル ) - 5 -ボン酸 [4-(メテルチオ)フェニル]ピラゾールー3 融点: 176-178°C - カルポン酸 IR (x5+-x) : 3500. 1680. 1610. 1545. **勘点: 188-190°C** 1490 cm<sup>-1</sup> IR (x5=-4) : \$300, 2600, 1705, 1680, 1600. Hass (m/z) : 328 (H\*) 1820 0=-1 (以下來自) Hass (a/z) : 346 (H+) 実施资20 1- (4-メトキシフェニル) - 5 - [4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3 - カルポン酸エテルエステル(2g)と沃化水器

酸(57%、5 ta)の酢酸(10ta)中混合物を5 時間浸成する。反応混合物を濃糖し、残液を歪硫酸水素ナトリウム水溶液で粉束化する。この粗製の

# 特別平3-141261(44)

粉末をシリカゲル ( 80g ) カラムクロマトグラ 披 を 28% アンモニア水とテトラヒドロフラン ( 50 フィーに付し、クロロホルムとメタノールの混合 以 )の収合的に 5~10℃で施下する、根合的を常 他で痴出して、1-(4-ヒドロキシフェニル) 担で1時間接撑する。遊媒を殺去し、移済を水で - 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] ピー・粉末化して、1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 ラゾールー3ーカルポン酸(0.86g)を得る。 - [ 4 - (メテルテオ)フェニル ] ピラゾールー 和点: 233-236°C(分解) 3 - カルボキサミド(11.2m)を結晶として得 IR (x5.-4) : 3550, 3250, 1700, 1600. 1515 cm-1 m 点: 180-181°C Mess (m/z) : 358 (H\*) IR (\*\*\*-\*): 3500, 3425, 1670, 1600. 1510 00-1 安施例21 NHR (CDC1, 8): 2.48 (3H.s), 5.70 (1H.s), (メナルナオ)フェニル ) ピラゾールー 3 ーカル 6.87 (1H. s), 7.0-7.4 (9H. s) ボン酸(13.5 m)と塩化チオニル(10味)のジク Hass (m/z) : 327 (H\*) ロロエタン(30粒)中混合物を1時間環境する。 実施例21と同様にして下記の化合物(事施例22 現合物を遺籍して、1-(4-フルオロフェニ -1)から22-13))を得る。 A)-5-[4-(\*\*\*\*\*)7\*=A125 ゾールー3ーカルボニルクロリドを抽状物として 1) 5-[4-(メナルスルホニル)フェニル 1 据る. -1-(4-ピリジェンドラゾーエースーカエポ IR (# 54) : 1760, 1605, 1510 cm<sup>-1</sup> 上記塩化物のテトラヒドロフラン(80粒)幣 融点: 288-288°C IR (25.-1): 3550, 3300, 3200, 1690, 1595, [4-(メナルスルホニル)フェニル ] ピラゾー 1500 cm-1 A - 3 - A A H + + + + F HHR (DM50-dg. 6): 3.28 (3H.s). 7.18 (1H. 粉点: 213-214°C IR (x50-1) : 3440, 3150, 1685, 1610, s), 7.3-6.0 (8H,m), 8.66 (2H,d,J=5Hz) 1520 cm-1 Mass (m/z) : 342 (M\*) NMR (DMSO-dg. & ) : 3.25 (SH.s). 7.25 (1H. 2) 5 - [4 - ( \* + \* + \* ) 7 - = \* ] - 1 -( 4 - ビリジル ) ピラゾール - 3 - カルポキサミ s), 7.3-8.0 (7H.m) Mass (m/z) : 377 (H\*) 融点: 213-215°C 5) 1 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - [4 -IR (\*\*\*-\*): 3360. 3150. 1680. 1595 cm-1 (メチルスルホニル)フェニル]ピラゾールー3 - カルボキサミド (メチルスルホニル)フェニル 1 ピラゾールー 3 数点: 217-218°C - カルボキサミド IR (x5=-1) : 3460. 3220. 1680. 1600. **股点: 198-199℃** 1490 cm-1 1R (x5.-x) : 3600, 3150, 1690, 1600, NHR (DMSO-dg, & ) : 3.26 (3H.s). 7.1-8.0 1510 cm-1 (118.0) NMR (CDC1.. & ) : 3.06 (3H.s). 5.68 (1H.s). Hens (m/z) : 359 (H\*) 6.86 (1H.s), 7.1-7.9 (9H.m) 6) 5 - [ 4 - ( メテルスルホニル ) フェニル ] - 1 - フェニルピラゾール - 8 - カルボキサミド Bess (m/z) : 359 (H\*) 4) 1 ~ ( 2 , 4 ~ ジフルオロフェニル ) ~ 5 ~ Mar. : 265-266°C

### 特開平3-141261(45)

IR (x5>-4): 3475. 3200. 1680. 1600. Hess (m/g) : 357 (H\*) 1495 cm-1 9) 1 - (4 - / f n 7 = = n) - 5 - [4 -NHR (DHSO-dg. & ) : 3.24 (3H. m). 7.16 (1H. (メテルスルホニル)フェニル]ピラゾールー3 s). 7.3-8.0 (11H.m) ・・・カルボキサミド Hass (m/s) : 341 (H\*) **商点**: 125-130℃ 7) 1-(4-メトキシフェニル)-5-[4-IR (xye-s) : 3470. 3200. 1680. 1600. ( メチルスルホニル ) フェニル ] ピラゾールー 3 1515 cm-1 ーカルボキサミド NHR (DMSO-dg, 8 ) : 2.36 (3H.s), 3.24 (3H. 融点: 178-179°C s), 7,1-8,0 (11R.m) IR (x50-4) : 3480, 3310, 3230, 1676. Hann (m/z) : 355 (H\*) 1590, 1515 cm<sup>-1</sup> 10) 5-(4-フルオロフェニル)-1-[4-NHR (DHSO-dg. 8): 3.24 (3H.s). 3.79 (3H. (メナルチオ)フェニル]ピラゾールー3-カル s), 6.9-8.0 (11H.m) \*\*\*\* Mass (m/z) : 371 (H\*) **数点: 157-150℃** 8) 1 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 8 - [ 4 IR (x50-A) : 3480. 3270. 1670. 1610. 1505. ~ (メチルスルホニル)フェニル]ピラゾールー 1545, 1495 cm-1 3 - カルポキサミド Hess (m/z) : 327 (H\*) M d : 269 - 271 C 11) 6-[4-(メテルテオ)フェニル]-1-IR (x50-4): 3550. 3460. 3200. 1680. . ( 4 - ニトロフェニル ) ピラゾールー 3 - カムボ 1600, 1520 cm-1 **新点: 192-194°C** 突然例23 IR (x5:-4) : 3480. 3150. 1890. 1510. 1595. 1-(4-EFD+>7== x)-5-[4-1520 cm<sup>-1</sup> (メチルスルホニル)フェニル]ピラゾールー3 Hans (m/z) : 354 (H\*) - カルポキサミド(1.3m)と塩化メタンスルホ 12) 1-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ニル(2.5g)のピリジン(20吨)中枢合物を50 トリル)ピラゾールー3-カルボキサミド °Cで5時間撹拌する。熔線を留去し、希塩酸と酢 離点: 183-185℃ 動エチルを残造に加える。有機層を水洗し、乾 IR (x/s-1) : 3500. 3350. 3300. 1685. 1610. 燥、横縮する。残績をシリカゲル(20g)カラム 1510 cm<sup>-1</sup> クロマトグラフィーに付し、クロロホルムとメタ ノールの混合熔線 (20:1)で貯出して、5~ NHR (DHSO-ds. &) : 2.29 (3H.s), 6.8-7.5 [ 4 - ( メテルスルホニル ) フェニル ] - 1 -(98.m), 7.68 (28.a) Hasa (m/z) : 295 (H\*) [4-(メナルスルホニルオキシ)フェニル]ピ 13) 1 - ( 2 . 4 - ジフルオロフェニル ) - 6 -ラゾールー3-カルポニトリル(0.79m)を結晶 [4-(メチルナオ)フェニル 1 ピラゾールーカ として得る。 - カルボキサミド ## : 195-195°C 数点: 171-173°C IR (x0=-x) : 2250, 1800, 1510 cm-1 IR (x5=-1) : 3440. 3200. 1665. 1600. NHR (DHSO-dg. & ) : 3.10 (3H.s), 3.45 (3H. 1515 cm<sup>-1</sup> a), 7.4-8.0 (9H.m) Hass (m/z) : 345 (H\*) Hess (m/z) : 417 (H\*)

#### 变态例24

過ヨウ素酸ナトリウム(0.7g)の水(5 吐) 物線を水冶した1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルチオ)フェニル]ピラゾー ルー3 - カルポニトリル ( Q.6 g ) のメタノール (50元)溶液に加える。得られた溶液を室温で8 時間操作する。不存物を被去し、譲渡を遺格す る。得られた残渣を酢酸エテルに溶解し、溶液を 西蘇船水栗ナトリウム水路線と水で洗浄する。 有 機勝を乾燥し、繊縮して油状残留物(0.6g)を 得る。残績をシリカゲル(13g)カラムクロマト グラフィーに付し、クロロホルムとメタノールの お会選罪(50:1)で海出する。積穀物をヘキサ ンとエタノールの混合物から結晶化して、1-(4-71+07+=4)-5-14-(111 コルフィニル ) フェニル ] ピラゾールー 3 - カル ポニトリル(0.45g)を結晶として得る。

融点: 104-105°C

IR (x\*\*-x) : 2250, 1600, 1515 cm<sup>-1</sup>
NMR (CDCla, S) : 2,76 (3M, s), 6,94 (1H, s),

1-(4-ニトロフェニル)ピクソール-3-カ ルポニトリル(1.1 g)、数別(1.1 g)かよび版 化アンモニウム(0.11g)のエタノール(20mi) リよび水(7 m)中成合物を1時間激技する。 版を領金し、残価を確適し、水成後、動作版エケ ルに溶解する。溶液を確適し、液液を顕明する。 作られた技術を創理ンテルから再動品して、1-(4-アミノフェニル)ピラゾール-3-カルポニ トリル(0.85g)を始系として得る。

Mass (m/z) : 338 (H\*)

1R (x50-4): 3480. 3400. 3150. 2250. 1645. 1605. 1520 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, & ) : 3.25 (3H.s), 5.57 (2H.s), 6.5-8.0 (9H.m)

# 奥斯佩27

1 - ( 4 - アルオロフェニル ) - 5 - [ 4 -(メナルスルホニル ) フェニル ] ピラゾール - 3 - アミン ( 0.7g ) と無水酢酸 ( 0.22ml ) のジク 7 0-7 7 (8H.m)

Hass (m/z) : 325 (H\*), 310

#### 客施例25

5-(4-アルオロフェニル)-1-[4-(メナルナオ)フェニル]ビラゾール-3-カ ルボニトリル(0.75s)と30%通動化水常府 (1.cは)の動数(10st)中限分岐を50°で4時 間度持する。反応限分的を調節し、残捨をエタ ノールから質制品して、5-(4-フルオロフェ ニル)-1-[4-(ソナルスルホニル)フェニ ル]ピフゾール-3-カルボニトリル(0.68s) を結成として得る。

Bo.d.: 162-163℃

1R (x\*\*-+): 3140. 2250. 1810. 1595.

1500 cm-1

NMR (CDC1<sub>3</sub>, 6): 3.09 (3H.s). 6.89 (1H.s). 7.0-8.0 (8H.s)

Hass (m/z) : 341 (H\*)

### 実施例26

5-[4-(メナルスルホニル)フェニル]-

ロロノタン (15日) 中収合物を重慮で3時間接移 様、歳輪する。接達をシリカゲル (15名) カラム クロマトグラフィーに付し、トルエと静職 エラ の収合存储(2:11)で廃出する。目的生成物 (0.83を)をエタノールから有助品して、パー {1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メテルスルポニル)フェニル]-3-ビッソリ ル)アセトア 1 ド(0.52g)を被視色結晶として 株本。

融点: 203-205°C

IR ( $x \neq y_1 + h$ ): 3350, 1690, 1580, 1510 cm<sup>-1</sup>
HHR (DMSO-d<sub>0</sub>,  $\delta$ ): 2.05 (3H.s), 3.21 (3H.s), 6.98 (1H.s), 7.2-7.6 (6H.s), 7.89 (2H.d, J=8Hz), 10.72 (1H.s)

Hass (m/z) : 373 (H+). 331

### 突蒸伤28

クロの機酸メナル(0.163%)のアセトニトリル(0.7%) 貯液を1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メナルスルホニル)フェニル] ピッソール-3-アミン(0.7%) とピリジ

# 特開平3-141261 (47)

ン(0.171粒)のアセトニトリル(6粒)ーテト ラヒドロフラン(7g)提择熔接に-20℃で接下 する。混合物を5°Cで1時間提择し、酢酸エテル で素釈接、水洗し、乾燥、灌綿する。 技法(0.9) g )をクロロホルムとエタノールの混合物から再 結晶して、N-(1-(4-フルオロフェニル) - 5 - [ 4 - (メテルスルホニル)フェニル] -3 - ピラゾリルトカルバミン酸メナル(0.51g) を液褪色結晶として得る。

**股点: 225-227℃** 

IR (x5:-x): 3320. 1730. 1585. 1510 cm-1 NMR (DMSO-de. & ) : 3.16 (3H.a), 3.62 (3H. s), 6.73 (1H.s), 7.1-7.5 (6H.s), 7.84

(2H d 1=6H=) 10 22 (1H.m)

Mans (m/z) : 389 (M\*), 357

### 安施供29

1-(4-74407==+)-5-[4-(メチルスルカニル)フェニル | ピラゾールー3 - アミン(0.8g)と塩化メタンスルホニル (0.224 #4 )のピリジン(6畦)中温合物を電温で2時間

リン(37%、604)中級合物を30分間環境する。 クロロホルムを加え、混合物を水洗後、乾燥、濃 縮する。残留する抽状物をシリカゲルカラムクロ マトグラフィーに付し、酢酸エチルとトルエンの 混合海媒(2:1)で溶出する。 得られた生成物 を酢酸エテルから再結晶して、1-[4-(ジメ ナルアミノ ) フェニル ] - 5 - [ 4 - ( メテルス ルホニル ) フェニル ] ピラゾールー3ーカルポニ トリル(0.46m)を結晶として得る。

数点: 171-172°C

IR (x5=-1) : 2240. 1510. 1530 cm-1 Hass (m/z) : 366 (M+)

### 実施例31

ナルスルホニル ) フェニル ] ピラゾールー 3 - カ ルポニトリル(1g)、扶化メナル(0.42g)お よび散験カリウム(0.6g)のN.N-ジメチルホ ルムアミド(10ml)中総合物を室職で1時間提 拌する。混合物を水に住ぎ、酢酸エチルで抽出 する。抽出物を水洗し、乾燥、腹癰する。残渣

提择する。どりジンを朝去し、精液を動動エチル に溶解し、水および希塩酸で焼炸機、乾燥、機 縮する。我留する抽状物(1.1g)をシリカゲル ・ ( 20g ) カラムクロマトグラフィーに付し、トル エンと前除エチルの原合物様(2:1)で輸出す る。生成物(0.74ま)をエタノールから再結品し 「 4 - ( メナルスルホニル ) フェニル ] - 3 - ビ ラゾリルトメタンスルホンアミド(0.62m)を接 福色結晶として得る。

数点: 186-187°C

IR (#5=-1) : 3150. 1555, 1520 cm-1 HHR (DMSO-dg. & ) : 3.17 (3H.s), 3.24 (3H. s), 6.55 (1H.s), 7.2-7.6 (6H.s), 7.91 (2H.d.J=6.5Hz), 10.37 (1B.s)

Hans (m/z) : 409 (H\*)

### 実施例30

1-(4-71/7====)-5-[4-(/ チルスルホニル ) フェニル ] ピラゾールー 3 ーカ ルポニトリル(0.7 t )と頻酸(1 at )のホルマ

(1.2 \* ) \* シリカゲル (20 \* ) カラムクロマト グラフィーに付し、クロロホルムで輸出して、1 - [ 4 - (メナルアミノ) フェニル ] - 5 - [ 4 - (メチルスルホニル)フェニル]ピラゾールー 3 - カルポニトリル ( 0.31 g ) を結晶として得

股点: 166-168°C

IR (x5+-1): 3450, 2240, 1610, 1630 cm-1 HHR (DMSO-de, & ) : 2.61 (3H.d.J=5Hz). 3.25 (3H,s), 6.17 (1H,q.J=SHz), 6.6-8.0 (9H.m) 実施係10と同様にして下記の化合物(実施例

32)を得る。 実施例32

1-(4-711107==4)-5-[4-(メチルテオ)フェニル]ピラゾールー3ーイル

\* + 2 7 1 2 IR (存版): 3400, 3300, 1600, 1500 cm<sup>-1</sup> NKR (CDC1-, 8): 1.85 (2H.s), 2.47 (3H.s). 3.96 (2H.s), 6.43 (1H.s), 7.0-7.4

### 特限平3-141261(48)

Hams (m/z) : 343 (H+). 328

3) 1 - [ 4 - ( N - ホルミルメナルアミ/ ) Hass (m/z) : 313 (H\*) 実施例24と同様にして下記の化合物(実施例33 フェニル 1 - 5 - 「4-(メテルスルフィニル) -1)から33-7))を得る。 フェニル 1 ピラゾールー 3 ーカルポニトリル IR (薄質): 2250, 1680, 1810, 1515 cm-1 安施例33 1) 1 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - [4 -4) 5-「4-(メチルスルフィニル)フェニ (メテルスルフィニル)フェニル]ピラゾールー A1-1-(4-ニトロフェニル)-3-(トリ 3 - カルポニトリル フルオロナチル ) ピラゾール med: 139 - 140℃ **職点: 167-168°C** TR (#5+-4) : 2250, 1600, 1500 cm-1 IR (#50-4) : 1600, 1530, 1495 cm-1 NHR (CDC1., &): 2,73 (3H.s), 6.96 (1H.s). Hass (m/z) : 395 (H\*) 5) 3-(フルオロメチル)-1-(4-フルオ 7.0-7.7 (8H.m) Hans (m/z) : 325 (m\*), 310 D7 - = A) - 15 - [ 1 - ( 1 + A - A - 7 + = 2) 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-ようフェニル 1 ピラゾール [ 4 - ( メチルフィニル ) フェニル ] ピラゾール 24 d : 130 - 131 ℃ - 3 - カルポニトリル TR (850-4) : 1600, 1515 cm-1 m 4 : 186-137°C NMR (CDC1.. 6): 2.75 (3H.s), 5.38 (1H.s). TP (#4==4) : 2280, 1615, 1520 cm-1 5 60 (1H a) 6 60 (1H.a), 7.0-7.7 NHR (CDC1. 8): 2.74 (38. s). 6.8-7.7 (8H.m) (88 -) Hass (m/e) : 882 (K\*) 6) 3-(クロロメナル)-1-(4-フルオロ (メチルスルホニル) - 2 - チェニル ] ピラゾー フェニル)- 5 - [ 4 - ( メテルスルフィニル ) ルー3ーカルポニトリル **融点: 200-203°C** フェニルコピラゾール 20 dt : 98 − 97 °C IR (#5.-1) : 3500. 3420. 2250. 1620. IR (x/s-x) : 1600. 1515 cm<sup>-1</sup> 1520 cm-1 NHR (CDC1. 8): 2.75 (3H.s). 4.70 (2H.s). Hass (m/z) : 344 (H\*) 2) 1-(4-アミノフェニル)-5-(4-ト 6 65 (1H. a), 7.0-7.7 (8H. a) りょうピラゾールー3-カルボン酸エテルエステ Henn (m/m) : 348 (H\*) 7) 3 - (ジフルオロメテル) - 1 - ( 4 - フル オロフェニル)-5-[4-(メテルスルフィニ **胎点:174-176℃** ル ) フェニル ] ピラゾール IR (x2\*-\*) : 3460, 3380, 1730, 1700, 1635. 1520 cm<sup>-1</sup> ## : 165 - 166°C Hass (m/z) : 321 (M\*) IR (x50-4) : 1600, 1515 cm-1 3) 1 - (4 - アミノフェニル) - 1 - (4 - メ NHR (CDC1.. 6): 2.75 (3H.s). 6.5-7.7 トキシフェニル)ピラゾールー3-カルポニトリ (10R.m) Mass (m/s) : 350 (H\*), 335 融点: 175-177°C 事施保26と同様にして下記の化合物(実施例34 IR (x5-4): 3420, 3350, 2250, 1640, 1610. -1)から34-13))を得る。 1520 cm<sup>-1</sup> 安施例34 1) 1 - (4 - 7 1 / 7 = = 1 ) - 5 - [5 -Hase (m/g) : 290 (M\*)

( 6R. m)

# 特閣平3-141261(49)

4) 1 - ( 4 - T i / J z = n ) - 5 - [ 4 -Hees (m/g) : 356 (H\*) (メチルチオ)フェニル]ピラゾールー3ーカル 7) 1-(4-71/7==4)-5-[4-ポン酸エチルエステル (メテルテオ)フェニル 1 - 3 - (トリッルオロ **融点: 153-155℃** メチル)ピラゾール IR (x50-4) : 3450, 3350, 3230, 1715, 1638. ## : 112-113°C 1610, 1520 cm<sup>-1</sup> IR (x5=-A): 3500. 3400, 1625, 1600, 1520. Mess (m/z) : 353 (M\*) 1500 cm-1 5) 1 - ( 2 - T E / 7 x = n ) - 5 - [ 4 -Hass (m/z) : 349 (H\*) (メチルスルホニル)フェニル1 ピラゾールー3 8) 1 - (4 - 7 E / 7 x = L ) - 5 - [ 4 -- カルボニトリル (メテルスルホニル)フェニル 1 - 3 ~ (トリコ #4.4 : 191 - 192°C ルオロメチル ) ピラゾール IR (x2+-4) : 3500, 3400, 2250, 1635, 1600. ## d : 250-251 TC 1500 cm-1 IR (x50-4) : 3500, 3400, 1640, 1600, 1520. Mess (m/z) : 335 (K\*) 1500 cm<sup>-1</sup> 8) 1 - ( 2 - アミノ - 4 - フルオロフェニル ) Hess (m/z) : 381 (H\*) - 5 - [ 4 - (メチルスルホニル)フェニル 1 ピ 9) 1 - ( 4 - T E / 7 x = n ) - 5 - [ 4 -ラゾールー 3 ~ カルボニトリル (メナルスルフィニル)フェニル ] - 3 - (トリ 献点: 206 - 208°C フルボロメチル ) ピラゾール IR (#5=-4) : 3500, 3400, 2250, 1630. 数点: 213-214°C 1510 cm-1 IR (xy=-1): 3500. 3380. 3250. 1545. 1610. 1625. 1505 cm<sup>-1</sup> - カルボン酢エチルエステル Ness (m/z) : 365 (H\*) 数点: 245-247°C IR (x50-4) : 3450. 3350, 1740. 1645. 10) 1 - ( 4 - アミノフェニル ) - 3 - ( メチル スルホニル)-5-[4-(メナルスルホニル) 1605, 1520 cm-1 NHR (DHSO-do. 6): 1.32 (3H.t.J=7Hz). 3.24 フェニル]ピラゾール 數点: 208-210°C (3H.s), 4.33 (2H.g.J=7Hz), 5.51 (2H.s). IR (x5+-4) : 3500. 3400. 1635. 1605. 8.5-8.0 (9H.m) 1520 cm-1 Hees (n/s) : 355 (N\*) Hess (m/z) : 391 (N\*) 実施例27と同様にして下記の化合物(実施例35 11) 1 - (4 - アミノフェニル) - 3 - (フルオ -1)および35-2))を得る。 ロメナル ) - 5 - 「4 - (メナルスルホニル ) 突族例35 1) 5 - [4 - (7 + + 7 1 + ) 7 + = + ] - 1 フェニル】ピラゾール - ( 4 - フルオロフェニル ) ピラゾールー 3 - カ 政点: 112-116°C ルポキサミド IR (x5.-4) : 3420. 3240. 1610. 1520 cm-1 12) 1 - ( 4 - アミノフェニル ) - 3 - (ジフル 融点: 273-275°C IR (x5\*-\*): 3500, 3200, 1670, 1600, 1550. オロメチル) - 5 - 「4 - (メチルチェ)フェニ 1610 cm<sup>-1</sup> ルーピラゾール IR (存版): 3500. 3380. 1625. 1520 cm -1 Hess (m/z) : 335 (H+) 13) 1 - ( 4 - 7 { / 7 x = ~ ) - 5 - [ 4 -2) 1 - [ 4 - (アセトアミド)フェニル] - 5 (メナルスルホニル)フィニル 1 ピラゾールース -[4-(メテルスルホニル)フェニル]ピラ

ソールー3ーカルポニトリル 融点: 205 - 207℃ TR (xd=-4) : 3270, 2250, 1690, 1670, 1605, 1556. 1515 cm<sup>-1</sup> HMR (DKSO-dg, & ) : 2.07 (3H.a). 3.25 (3H, s), 7.3-8.0 (9H.m), 10.21 (1H.m) Heas (m/z) : 380 (M\*), 338 東集備20よ問題にして下記の化合物(実施的 367 本株石。 実施例36 1 - 「 4 - ( メテルスルホニルアミノ ) フェニ ん ] - 5 - [ 4 - ( メテルスルホニル ) フェニ ル] ビラゾールー3 - カルボニトリル m d : 232 - 233℃ IR (x5+-4) : 3240. 2250. 1600. 1515 cm<sup>-1</sup> HHR (DHSO-dm. 8 ) : 3.09 (3H.m). 3.26 (3H. s). 7.2-8.0 (9H.m). 10.17 (1H.a) Ness (m/z) : 418 (H\*) (以下余白)

5 - [4 - (メチルスルホニル) フェニル] ピク ツール - 3 - カ・ボニトリル 動点: 155 - 156 °C 1R (メデャー) : 2240, 1610, 1520 cm<sup>-1</sup> NBR (CDC1<sub>3</sub>, 8) : 1,18 (6H. c, J-7Hc), 5,07 (3H. a), 3,37 (4H. q, J=7Hc), 6,5-6,0 (9H. a) Hess (a/c) : 594 (出<sup>\*</sup>), 379 4) 3 - (フルオロメナル) - 1 - [4 - (メナ ルアミン) フェニル] - 5 - [4 - (メナルスル ホニル) フェニル] - 5 - [4 - (メナルスル ホニル) フェニル] - 5 - [4 - (メナルスル ホニル) フェニル | セラゾール

3) 1-[4-(ジエナルアミノ)フェニル]-

NHR (CDC1<sub>3</sub>, 6): 2.85 (3H.s). 3.06 (3H.e). 3.94 (1H.s). 5.36 (1H.s). 5.50 (1H.s). 6.5-8.0 (9H.s)

TR (\$50-4) : 3426, 1615, 1535 cm-1

Hess (m/z) : 359 (H\*)

実施例36

1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - [ 5 -

実施例31と同様にして下記の化合物(実施例37-1)から37-4))を得る。

実施例37

1) 1 - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル] 5 - [5 - (メチルスルホニル) - 2 - チェニル]ピラゾール-3 - カルポニトリル

# d : 168 − 169°C

IR (x $\beta_{s-4}$ ): 2250. 1610. 1525 cm<sup>-1</sup>

HMR (DMSO-4<sub>6</sub>,  $\delta$ ): 3.01 (6H.s). 3.35 (3H.s), 6.7-7.8 (7H.m)

Heen (m/m) 1 372 (H\*)

2) 1 - [ 4 - ( エテルアミノ ) フェニル ] - 5 - [ 4 - ( メテルスルホニル ) フェニル ] ピラ ゾール - 3 - カルボニトリル

# d : 167 − 168°C

IR  $(xy_1-\lambda)$ : 3400. 2240. 1610. 1525 cm<sup>-1</sup> NMR (CDC1<sub>3</sub>.  $\delta$ ): 1.28 (3H.t.J=7Hz). 3.07 (3H.s). 3.13 (2H.q.J=7Hz). 8.5-6.0

(9H.m)

Hass (n/s) : 366 (H\*), 351

(ノナルナオ) - 2 - ナエニル ] ピタゾール - 3 - カルボン酸エテルエステル (2.1 g ) とナトリウムメトキレド (855mg) のホルムア 1 ド(10ml) 中成合物を100°で1 時間投作する。反応殴合物に水を加え、折出物を集め、水使快、既圧下に乾燥して、1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (5 - (ノナルナオ) - 2 - ナエニル ] ピタゾール - 3 - カルボキサミド (1.6 g ) を結晶として

融点: 132-140℃

IR (x9=-4) : 3500. 3300. 3200. 1700. 1565. 1600. 1510 cm<sup>-1</sup>

Mass (m/z) : 333 (K\*)

実施例36と同様にして下記の化合物(実施例39-1)から39-15))を得る。

実施例39

1) 5 - [ 5 - ( メテルチオ ) - 2 - チェニル ] - 1 - ( 4 - ニトロフェニル ) ピラゾールー 3 -カルポキサミド

IR (##+-#) : 3350, 3160, 1675, 1595.

1520 cm-1 1520 cm<sup>-1</sup> 2) 1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-Mass (m/z) : 334 (H\*) ( N ~ ホルミルメテルアミノ)フェニル]ピラ 5) 1 - (4 - 7 + 7 P 7 x = + ) - 5 - (4 -ゾールー3ーカルボキサミド m # : 222 - 224°C IR (x5.-\*): 3500, 3430, 3200, 1660, 1615, 職点: 136-142℃ 1510 cm<sup>-1</sup> TR (850-4) : 3500, 3350, 3200, 1705, 1690, Hass (m/z) : 335 (H\*) 1665, 1610, 1510 cm<sup>-1</sup> 3) 5-(4-アミノフェニル)-1-(4-フ Hess (m/z) : 311 (M\*) ルオロフェニル)ピラゾールー3~カルポキサミ 6) 5 - ( 4 - 4 | + 6 | 7 - - 4 | - 1 - ( 4 -ニトロフェニル ) ピラゾールー3ーカルポキサミ # 4 : 195 - 199°C IR (## -- A): 3500, 3350, 3200, 1675, 1630, 融点: 200-202℃ 1610. 1510 cm<sup>-1</sup> IR (\*\*\*-\*): 3400, 3170, 1680, 1610, 1595, Hess (m/z) : 296 (H\*) 1520 cm<sup>-1</sup> 4) 1 - [ 4 - ( N - ホルミルメテルアミノ ) Hess (m/z) : 338 (H\*) フ・ニル 1 - 5 - ( 4 - トリル ) ピラゾール - 3 7) 1.5-ビス(4-メトキシフェニル)ビラ - カルボキサミド ゾールー3ーカルボキサミド #4 d : 202 − 206°C **融点: 130-131°C** IR (\*5.-\*): 3400, 3200, 1665, 1610. IR (x#s-A): 3450, 3300, 3250, 1675, 1660. 1610. 1515 cm-1 数点: 140-146°C IR (x2+-4) : 3400, 3300, 1670, 1600, NHR (DHSO-de, & ) : 3.75 (3H.m), 3.78 (3H. 1500 cm<sup>-1</sup> s). 6.7-7.6 (11H.m) Hase (m/z) : 327 (H\*) Hass : (m/z) : 323 (H\*) 8) 5 - ( 4 - アセテルフェニル ) - 1 - ( 4 -11) 1-(2.5-ジフルオロフェニル)-5-[4-(メテルチオ)フェニル]ピラゾール-3 フルオロフェニル ) ピラゾールー 3 ーカルポキサ - カルボキサミド 3 K 84 d : 185 - 167 ℃ **新さ:>300°C** IR (x5.-4): 3450, 3300, 3150, 1690, 1610, IR (x5+-4): 3500, 3420, 1675, 1590, 1510 cm<sup>-1</sup> 1510 cm-1 9) 5-(4-シアノフェニル)-1-(4-フ NHR (DHSO-dg. 8 ) : 2.46 (3H.s). 7.0-7.8 ルオロフ・ニル ) ピラゾールー 3 - カルポキサミ (10H.m) Mess (m/z) : 345 (H\*) 數点: 181-185°C フェニル]ー5ー[4-(メナルチオ)フェニ 1R (\*5 = - \*): 3500. 3350. 2240. 1660. 1600. 1510 cm<sup>-1</sup> ル ] ピラゾールー3ーカルボキサミド Hess (m/z) : 306 (H\*) #0 4 : 183 - 189°C IR (x5.-4): 3350, 3200, 1670, 1655, 1605. 1520 cm<sup>-1</sup> (メチルナオ)フェニル ] ピラゾールー3ーカル HMR (DHSO-de, 6): 2.47 (3H.s). 3.23 (3H. \*\* + ; ;

# 特開平3-141261(52)

a), 6.9-7.7 (11H.m), 8.65 (1H.s) Mass (m/z) : 365 (H\*) (メナルナオ)フェニル 1 ピラゾールー 3 - カル 13) 5 - [ 4 - ( 4 + 4 + 4 ) 7 = = 4 ] - 1 -\*\* \* \* \* \* \* (2-ニトロフェニル) ピラゾールー3ーカルボ 胸点: 195-201°C IR (#5.-A) : 3450, 3150, 1690, 1610. \*\*\* \* 1 m.点: 196-199°C(分解) 1590 cm<sup>-1</sup> IR (\*/\*-\*): 3500. 3160. 1690. 1610. Mass (m/z) : 343 (H\*) 1530 cm<sup>-1</sup> 実施例40 Mass (m/z) : 354 (H\*) 1-(4-71/7x=~~)-5-[5-(/ 14) 1 - (4 - フルオロー 2 - ニトロフェニル ) ナルスルホニル ) - 2 - ナエニル ] ピラゾール -3-カルポニトリル(1.1g)と希腊(6取)の - 5 - [ 4 - ( 4 + 4 + + ) フェニル ] ピラゾー ルー3ーカルポキサミド 双介物を30分間表度する。双介物を連絡し、接接 IR (#5.-4): 3430, 3200, 1670, 1690, 1640, も水で粉末化して、1-「4-(ホルミルアミ 1510 cm<sup>-1</sup> ノ ) フェニル ] - 5 - [ 5 - ( メテルスルホニ 15) 1 - [ 4 - ( N - ホルミルメナルアミノ ) ル ) - 2 - ナエニル ] ピラゾール - 3 - カルポニ 7 - - 4 1 - 5 - [ 4 - ( \* + 4 2 4 \* - 4 ) トリル(1.1g)を結晶として得る。 フェニル 1 ピラゾールー 3 ー カルボキサミド 新点: 152-158°C IR (x9.-4) : 3260, 2250, 1675, 1605. 融点: 278-283°C(分解) 1515 cm<sup>-1</sup> IR (\$0.-4) : 3350, 1665, 1600, 1620 cm-1 Hess (m/z) : 372 (H\*) Heen (m/r) : 396 (H\*) 実施例40と同様にして下記の化合物(実施例41 4) 1 = [ 4 = ( \* + 3 + 7 3 / ) 7 = = + 1 = 5-[4-(1+224\*=4)7==4]29 -1)から41-11))を得る。 ゾールー3ーカルポニトリル 突筋例41 1) 1 - [4 - (ホルミルアミノ)フェニル] -融点: 195-197℃ IR (#5=-4) : 3270. 2240. 1690. 1670. 1805. まっくるートリルンピラゾールー3ーカルボン酸 1660, 1615 cm<sup>-1</sup> エチルエステル NMR (DMSO-dg. 6) : 3.26 (3R.s). 7.2-8.0 m .4 : 201 - 203℃ IR (x50-4) : 3260, 1730, 1690, 1600, (9H.m), 8.32 (1H.m), 10.46 (1H.m) 1530 cm<sup>-1</sup> Hass (m/z) : 366 (H\*) 2) 1 - [ 4 - (ホルミルアミノ)フェニル] -5) 1-「2-(ホルミルアミノ)フェニル ]-5-(4-メトキシフェニル) ピラゾールー3-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピラ カルポニトリル ゾールーミーカルポニトリル IR (# ME): 3300, 2250, 1690, 1610, 86 4 : 109 - 118°C 1515 cm<sup>-1</sup> IR (\*\*\*-\*) : 3330, 2250, 1700, 1600, 3) 1 - [4 - (ホルミルアミノ)フェニル] -1520 cm<sup>-1</sup> 8-[4-(メナルナオ)フェニル]ピラゾール Hass (m/z) : 366 (H\*). 338 - 3 - カルボン酸エテルエステル 8) 1 - [ 4 - ( ホルミルアミノ ) フェニル ] -8 - [ 4 - ( + + n + + ) 7 x = n ] - 3 - ( h 動点: 190-192°C IR (x5.-x): 3250. 1730. 1690. 1605. リフルオロメテル)ピラゾール 1620 cm-1 **約点: 134-135°C** 

# 特間平3-141261(63)

IR (メジ・エ): 3370, 1700, 1808, 1830 ce<sup>-1</sup>
Heen (a/z): 377 (R<sup>+</sup>)
7) l - [ 4 - ( ホル にんア ミノ ) フェニル ] - 3
- [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 3
- ( トリアルオロメテル ) ピタゾール
静成: 183-186で
1R (メジ・エ): 3270, 1880, 1810, 1850, 1820, 1800 ce<sup>-1</sup>
Hass (a/z): 409 (R<sup>+</sup>)
8) l - [ 4 - ( オル にんア ミノ ) フェニル ] - 5
- [ 4 - ( イチルスルフィニル ] - 5
- [ 4 - ( イチルスルフィニル ] - 5
- [ 4 - ( イチルスルフィニル ] - 5
- [ 4 - ( イチルスルフィニル ] - 5
- [ 4 - ( イチルスルフィニル ] - 5
- [ 4 - ( イチルスルフィニル ] - 5
- [ 4 - ( イチルスルフィニル ] - 5
- [ 4 - ( イチルスルフィニル ] - 5
- [ 4 - ( イチルスルフィニル ] - 5
- [ 4 - ( イチルスルフィニル ] - 5
- [ 4 - ( イテルスルフィニル ] - 5
- [ 4 - ( イチルスルフィニル ] - 5
- [ 4 - ( イチルスルフィニル ] - 5
- [ 4 - ( イテルスルフィニル ] - 5
- [ 4 - ( イテルスルフィニル ] - 5
- [ 4 - ( イテルスルフィニル ] - 5
- [ 4 - ( イテルスルフィニル ] - 5
- [ 4 - ( イテルスルフィニル ] - 5
- [ 4 - ( イテルスルフィニル ] - 5
- [ 4 - ( イテルスルフィニル ] - 5
- [ 4 - ( イテルスルフィニル ] - 5
- [ 4 - ( イテルスルフィニル ] - 5
- [ 4 - ( イテルストフィニル ] - 5
- [ 4 - ( イテルストフィニル ] - 5
- [ 4 - ( イテルストフィニル ] - 5
- [ 4 - ( イテルストフィニル ] - 5
- [ 4 - ( イテルストフィニル ] - 5
- [ 4 - ( イテルストフィニル ] - 5
- [ 4 - ( イテルストフィニル ] - 5
- [ 4 - ( イテルストフィニル ] - 5
- [ 4 - ( イテルストフィニル ] - 5
- [ 4 - ( イテルストフィニル ] - 5
- [ 4 - ( イテルストフィニル ] - 5
- [ 4 - ( イテルストフィニル ] - 5
- [ 4 - ( イテルストフィニル ] - 5
- [ 4 - ( イテルストフィニル ] - 5
- [ 4 - ( イテルストフィニル ] - 5
- [ 4 - ( イテルストフィニル ] - 5
- [ 4 - ( イテルストフィニル ] - 5
- [ 4 - ( イテルストフィニル ] - 5
- [ 4 - ( イテルストフィーストロー ] - 5
- [ 4 - ( イテルストロー ] - 5
- [ 4 - ( イテルストロー ] - 5
- [ 4 - ( イテルストロー ] - 5
- [ 4 - ( イテルストロー ] - 5
- [ 4 - ( イテルストロー ] - 5
- [ 4 - ( イテルストロー ] - 5
- [ 4 - ( イテルストロー ] - 5
- [ 4 - ( イトロー ] - 5
- [ 4 - ( イトロー ] - 5
- [ 4 - ( イトロー ] - 5
- [ 4 - ( イトロー ] - 5
- [ 4 - ( イトロー ] - 5
- [ 4 - ( イトロー ] - 5
- [ 4 - ( イトロー ] - 5
- [ 4 - ( イトロー ] - 5
- [ 4 - ( イトロー ] - 5
- [ 4 - ( イトロー ] - 5
- [ 4 - ( イトロー ] - 5
- [ 4 - ( イトロー ] - 5
- [ 4 - ( イトロー ] - 5
- [ 4 - ( イトロー ] - 5
- [ 4 - ( イトロー ] - 5
- [ 4 - ( イトロー ] - 5
- [ 4 - ( イトロー ] - 5
- [ 4 - ( イトロー ] - 5
- [ 4 - ( イトロー ] - 5
- [ 4 - ( イトロー ] - 5
- [ 4 - ( イトロー ] - 5
- [ 4 - ( イトロー ] - 5
- [ 4 - ( イトロー ] - 5
- [ 4 - ( イトロー ] - 5
- [ 4 - ( イトロー ] - 5

8) 1 - [ 6 - (ホルミルアミノ)フェニル] - 5 - [ 4 - (オルミルアミノ)フェニル] - 5 - [ 4 - (ノナルスルフィニル)フェニル] - 3 - (トリフルオロノナル)ピラソール
1R (毎頃): 3270. 1690. 1610. 1525.
1500 cm<sup>-1</sup>

1800 cm<sup>-1</sup>
9) 1 - [4-(本ルネルアミノ)フェニル] 3 - (メチルスルホニル) - 5 - [4-(ノナルスルホニル)フェニル]ピラゾール 動成: 193-195℃
12 (ステーム): 3380, 1700, 1670, 1605,
1855 cm<sup>-1</sup>

ナトリウム(60%、118mg)のN.N-ジメナルホ ルムアミド(2 城)中延海液に施下する。競合 物を0でで30分類限性する。これにロードメタン (0.84g)のN.N-ジメナルホムエデミド(2 は)溶液を0で両下する。得られた競合物を0 でで1時間限性し、水油した各塩酸に注ぎ、耐酸 エナルで抽出する。結出物を水液し、配酸マグネ シウムで乾燥板。匹1 [4-(N-ホルミルメ ナルアミノ)フェニル]-5-(5-(ノナルス ルエル)-2-アエニル]ピクソールー3-カ ルボニトリル(1g)を結晶として得る。 総成:1717年

IR (xy=-1): 2250, 1875, 1800, 1520 cm<sup>-1</sup>
Hess (m/z): 386 (H<sup>\*</sup>)

実施例42と同様にして下記の化合物(実施例43-1)から43-12))を得る。

#### 夹筋伤43

1) 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 5 - [ 4 - ( N - ホルミルメチルアミノ・) フェニル ] ピラ

Ness (n/z) ・419 (n\*)

101 3 - (ジワルオロメナル) - 1 - [4 - (本 ル l ルア l ソ) フェニル - 5 - [4 - (メナルナ オ ) フェニル ] ピラゾール 数 点: 127 - 131 'C IR (エジーム) + 3300, 1880, 1870, 1810, 1820 cm<sup>-1</sup> Hess (n/z) : 580 (f\*)

11) 1 - [4 - (ホルミルアミノ)フェニル]5 - [4 - (メケルスルホニル)フェニル]ピラ ゾールー3 - カルボン酸エテルエステル 酸点: 214-218°C 1R (メデェル): 3270, 1740, 1870, 1805, 1855.

1510 cm<sup>-1</sup>

Hess (m/z) : 413 (H<sup>+</sup>)

### 灾热债42

1 - [ 4 - ( ホルミルア ミノ) フェニル ] - 5 - [ 5 - ( メテルスルホニル ) - 2 - チェニル ] ピタゾール - 3 - カルポニトリル (1.1g )の N. N - ジメテルホルムアミド ( 3 町 ) 樹棟 を木繁化

ゾールー 3 - カルボン酸エチルエステル 酸点 : 118-120°C

IR  $(x \not = -x)$ : 1715. 1680. 1610. 1515 cm<sup>-1</sup>
NHR  $(\text{CDC1}_3. \delta)$ : 1.43 (3H.t.J=7Hz), 3.32
(3H.z.), 4.46 (2H.q.J=7Hz). 7.0-7.5

(9H.m). 8.55 (1H.m)
Hemm (m/z): 367 (H<sup>+</sup>)

2) 1 - [4 - (N - ホルミルメナルアミノ)フェニル] - 5 - (4 - トリル)ピラゾール - 3カルボン酸エチルエステル

IR (序版): 1720, 1675, 1610, 1515 cm <sup>-1</sup>
NHR (CDCI<sub>3</sub>, &): 1.39 (3H.t.J=7Hz), 2.32
(3H.s), 3.28 (3H.s), 4.42 (2H.q.J=7Hz),

6.9-7.5 (9H.e). 8.42 (1H.e)
3) 1 - [4 - (N - ホルミルメチルアミノ)
フェニル] - 5 - [4 - (メトキシフェニル)ビ

ラゾールー3~カルボニトリル 1R (存蹊): 2250, 1880, 1810, 1515 cm<sup>-1</sup> 4) 1 - [ 4 - ( N - ホルミルノナルアミノ ) フェニル ] - 5 - [ 4 - ( ノナルチェ ) フェニ ル]ピラゾール~3~カルボン酸エテルエステル 1R (薄膜): 1720. 1680. 1605. 1620 ca<sup>-1</sup>

IR (神殿): 1720. 1660. 1605. 1520 cm.

NHR (CDC1<sub>3</sub>. & ): 1.42 (3H. t. J=7Hz). 2.47

(3H. s.). 3.28 (3H. s.). 4.42 (2H. q. J=7Hz).

6.9-7.4 (9H.m), 8.37 (1H.m)
5) 1 - [ 4 - ( N - ホルミルメテルアミノ )

フェニル] - 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル] ピラソール - 3 - カルボニトリル Hess (m/x): 380 (H<sup>\*</sup>)

6)  $1 - [2 - (N - \pi \pi \xi \pi \lambda + \pi \tau \xi \lambda)$  $\tau = [\pi \pi] - 6 - [4 - (\lambda + \pi \lambda \pi \pi \pi \lambda)]$ 

フェニル] ピラゾールー 3 - カルポニトリル 酸点: 172-173°C

IR (#5:-4) : 2250. 1670. 1500. 1500 cm<sup>-1</sup>

7) 1 - [4 - (N - ホルミルメチルアミノ)
フェニル] - 5 - [4 - (メチルチオ)フェニル] - 3 - (トリフルオロメチル) ピラゾール

ル ] - 3 - ( トリフルオロメチル ) ピラゾー A 数点 : 142-144 C

IR  $(x_{5*}-x)$  : 1680. 1610. 1520. 1500  $cm^{-1}$ 

11) 3 - ( ジフルオロメナル ) - 1 - [ 4 - ( N - ホルミルメナルアミノ ) フェニル ] - 5 - [ 4

- (メチルチオ)フェニル]ピラゾール 融点:109-115℃

lR (#5===1): 1580, 1605, 1520 cm<sup>-1</sup>
Hass (m/z): 373 (H<sup>+</sup>)

12) 1-[4-(N-ホルミルメナルアミノ) フェニル]-5-[4-(メナルスルホニル) フェニル]ピラゾール-3-カルボン酸エナルエ

IR (x5\*-4): 1745, 1725, 1680, 1600, 1520 cm<sup>-1</sup>

Hass (m/z) : 427 (H\*)

安施例44

ステル

1-[4-(N-ホルミルノナルアミノ)フェニル]-5-[5-(ノナルスルホニル)-2-ナエニル]ピタゾール-3-カルボニリル(1 ま)と10%返版(3は)のノタノール(15は)中 促合的を80℃で3時間提付する。現合物を冷却 後、波消し、線像を既正線解する。現場をより、 Hess (m/z) : 391

8) 1 - [ 4 - ( N - ホルミルメチルアミノ ) フェニル ] - 5 - [ 4 - ( メチルスルホニル ) フェニル ] - 8 - ( トリフルオロメチル ) ピラ

融点: 118-120°C

IR (\*5»-1) : 1860. 1610. 1520. 1500 cm<sup>-1</sup>

Hass (m/z) : 423 (H\*)

9) 1 - [ 4 - ( N - ホルミルメチルアミノ ) フェニル] - 5 - [ 4 - ( メチルスルフィニル ) フェニル- 3 - ( トリフルオロメテル ) ピラゾー

IR (幕横): 1875, 1810, 1820, 1800 cm<sup>-1</sup> 10) 1 - [ 4 - ( N - ホルミルメテルアミノ ) フェニル ] - 3 - ( メテルスルホニル ) - 5 -[ 4 - ( メテルスルホニル ) フェニル ] ピラゾー

勝点: 145-150°C 1R (メジェーA): 1675, 1605, 1520 cm<sup>-1</sup>

ノールで疣疹して、1-[4-(メナルアミノ) フェニル]-5-[5-(メナルスルホニル)-2-ナエニル]ピラゾール-3-カルボニトリル 塩酸塩(0.59g)を勧品として得る。

融点: 205-207℃

Hass (m/z) : 433 (H\*)

IR  $(x_{5^*-4})$ : 2800. 2450. 2250. 1510 cm<sup>-1</sup> NMR (DMSO-d<sub>8</sub>,  $\delta$ ): 2.75 (3H, x). 3.33 (3H.

s), 5.77 (2H.d.J=8Hz), 7.26 (2H.d. J=8Hz), 7.43 (1H.d.J=3Hz), 7.72 (1H.s).

7.78 (1H.d.J=3Hz)
Hass (m/z): 358 (H\*)

実施例44と同様にして下記の化合物(実施例45-1)から45-14))を得る。

実施例45

1) 1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メチルアミノ)フェニル]ピラゾール-3-カ ルボニトリル塩酸塩

数点: 189-191°C

IR (xys-s): 2850. 2450. 2250. 1510 cm<sup>-1</sup>
NNR (DMSO-d<sub>e</sub>, 5): 2.73 (3H.s), 6.8-7.5

(QB. =) Hass (m/z) : 292 (N\*) 2) 1 - [4 - ( \* + 4 + 7 3 / ) 7 = = 4 ] - 5 - (4-トリル)ピラゾール - 3 - カルポニトリ 数点: 199-201°C IR (###-#) : 2600, 2450, 2250, 1610. 1520 cm<sup>-1</sup> HMR (DHSO-d<sub>e</sub>, δ ) : 2, 29 (3H. s), 2, 76 (3H. s), 6,9-7,4 (9H.m), 7,62 (2H.s) Hess (m/z) : 288 (M\*) 3) 1 - [ 4 - (メテルアミノ)フェニル ] - 5 - [ 4 - (メナルスルホニル)フェニル ] ピラ ソールー3ーカルポニトリル性触性 **副** 章 : 218 - 221°C IR (x5+-4) : 3450, 2850, 2460, 2250, 1600, 1510 cm<sup>-1</sup> NHR (DMSO-de, & ) : 2.70 (3H. s). 3.25 (3H. s). 5.46 (2H.s). 6.5-8.0 (9H.s) 6) 1 - [ 2 - (メチルアミノ)フェニル] - 5 Hass (m/z) : 352 (K\*)

7-1-1-to-4-10. 政点: 192-193°C IR (x5.-x) : 3450, 2250, 1610, 1520 cm-1 NMR (DMSO-dg. 8 ) : 2.68 (3H.d.J=5Hz), 3.22 (3H.s), 5.33 (1R.c.J=5Hz), 6.5-8.0 (9H.m) Hess (m/z) : 352 (H\*) 7) 1-[4-(メチルアミノ)フェニル ] - 5 -[4-(\*faft)7x=n]-3-(+) フルオロメチル ) ピラゾール **独点: 188 − 169°C** IR (x/s-4) : 3400. 1610. 1535. 1500 cm-1 NNR (CDC1. 5): 2.47 (3H.s), 2.84 (3H.s), 6.5-7.3 (9H.m) Hess (m/z) : 363 (H\*) 8) 1 - [ 4 - ( メナルアミノ ) フェニル ] - 5 - [ 4 - ( メナルスルホニル ) フェニル ] - 3 -(トリフルオロメテル)ピラゾール塩酸塩 融点: 200-202℃ IR (x5.-4): 2725. 2600. 2450. 1600. 1520.

4) 1 = [4 = (4 + 4.7 ; /) 7 = = 4.7 = 5 - [ 4 - ( メナルナオ ) フェニル ] ピラゾールー 3 - カルボニトリル塩酸塩 数点: 113-120°C IR (xy=-4) : 3400, 2650, 2450, 2250, 1600. 1515 cm-1 NMR (DMSO-de. 6 ) : 2.46 (3H.s), 2.74 (3H. s), 6.57 (2H.s), 5.5-7.4 (9H.s) Mess (m/z) : 320 (H\*) 5) 1 - [ 4 - ( メテルアミノ ) フェニル ] - 5 -[4-(\*fazazeza)z.z.lr5 ゾールー3ーカルポニトリル塩酸塩 新音: 175-177°C(分解) IR (35a-4) : 2630, 2450, 2250, 1600, 1515 cm<sup>-1</sup> NNR (DMSO-da. 6 ) : 2.74 (3H.m). 2.76 (3H. s), 6.53 (2H.s), 6.7-7.8 (9H.m) Mass (m/z) : 336 (H\*), 319

- 「 4 - ( メチルスルホニル ) フィニル ] ピラ

1500 cm-1 NHR (DHSO-dg. &) : 2.75 (3H.s), 3.26 (3H. s), 6.8-8.0 (9R.m), 8.42 (2H.m) Hess (m/z) : 395 (H\*) 9) 1 - [ 4 - ( メチルアミノ ) フェニル ] - 5 - [ 4 - (メナルスルフィニル)フェニル] - 3 - (トリフルオロメチル)ピラゾール世軸世 数点: 171-172°C IR (x5+-4) : 2625. 2450. 1500 cm-1 NHR (DHSO-dg. 6): 2.76 (8H.s). 6.8-7.8 (10H.m) Mess (m/z) : 379 (H\*) 10) 1-[4-(メチルアミノ)フェニル 1-3 - ( メテルスルホニル ) - 5 - [ 4 - ( メテルス ルホニル)フェニル ] ピラゾール塩酸塩 # d : 200 - 211 ℃ IR (x50-A) : 2650, 2450, 1600, 1515 cm-1 NMR (DMSO-de, & ) : 2.74 (3H.s), 3.26 (3H. s). 3.35 (3H.s). 6.7-8.0 (9H.m)

Hess (m/z) : 405 (H\*)

### 特間平3-141261(66)

11) 3 - (ジウルボロッチル) - 1 - [4 - (メ ナルブミノ)フェニル] - 5 - [4 - (メナルナ オ)フェニル) ピウソール 軽点: 122-125°C IR (ステール): 3360, 1510, 1530 cm<sup>-1</sup> NMR (CDC1<sub>3</sub>・5): 2.47 (38.0), 2.84 (38.0), 6.4-7.2 (198.0) 12) N - ノナルー1 - [4 - (メナルフミノ) フェニル] - 5 - [4 - (メナルスルホニル) フェニル] ピラゾール - 3 - カルボキサミド 最近: 187-188°C IR (ステール): 3400, 1670, 1610, 1610, 1560, 1523 cm<sup>-1</sup> NMR (CDC1<sub>3</sub>・6): 2.86 (38.0), 2.92 (38.4.

NHR (CDC1<sub>3</sub>. 8): 2.86 (3H.s). 2.92 (3H.d. J=5Hz), 3.06 (3H.s). 4.03 (1H.s), 6.5-8.0 (10H.s)

mess (m/z) : 384 (H\*)

13) N. N - ジメテル - 1 ~ [ 4 - ( メチルア ミ ノ ) フェニル] - 6 - [ 4 - ( メチルスルホニ

ルホニル)フェニル] ピクゾールー3 - カルボン 酸ニテルエステルを実施例3と可様にして反応さ せて、1 - [ 4 - ( ノテルア ( ノ ) フェニル] -5 - [ 4 - ( ノテルスルホニル) フェニル] ピク ゾールー3 - カルボン酸を得る。 砂点: 2355-2400( 分解)

IR ( $xy_0-x$ ): 3400. 1715. 1610. 1530 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO- $d_0$ . 6): 2.69 (3H.s), 3.24 (3H.s), 6.09 (1H.s), 6.55 (2H.d.J=9Hz).

.7.05 (2H.d.J=9Hz). 7.17 (1H.s). 7.53 (2H.d.J=8Hz), 7.69 (2H.d.J=8Hz)

(以下余白)

ル)フェニル ] ピラゾールー 3 ーカルボキサミド 酸点: 204-205℃

IR (x0=-1) : 3420. 1620. 1530 cm<sup>-1</sup>

NHR (CDC1<sub>3</sub>, 5): 2.86 (3H.m), 3.07 (3H.m), 3.14 (3H.m), 3.44 (3H.m), 4.00 (1H.m),

6.4-8.0 (9H.m)
Hass (m/z) : 398 (H<sup>+</sup>)

14) 1 - [ 4 - ( / ナルアミノ ) フェニル ] - 5 - [ 4 - ( / ナルスルホニル ) フェニル ] ピラ ゾール - 3 - カルボキサミド

ノールー 3 = ガルホキザミ! 翻点:215 = 216℃

融点: 215-216℃

IR (x3+-4): 3470, 5370, 3180, 1575, 1810, 1530 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ ): 2.69 (SH.d., J=SHz), 3.26 (3H.s), 6.07 (1H.q., J=SHz), 6.55 (2H.d., J=SHz), 7.0-8.0 (9H.m)

Ness (m/z) : 370 (H<sup>+</sup>)

変筋例46 実施例44と同様にして得られた!- [ 4 - ( メ ナルアミノ )フェニル ] - 5 - [ 4 - ( メナルス

# 支热例47

1-(4-アルオロフェニル)-5-[4-(メテルスルホニル)フェニル]ピラゾール-3 ーカルポニトリル(1 g)、塩化アンモニウム (0.25 g) 対よびアジ化ナトリウム(0.24 g)の N.N-ジメチルホルムアミド(10 m)の最合物 も105℃で10時間推拌する。複合物を水水に 症 ボ、折出物を集め、水洗暖、エタノールとテトラ ヒドロフランの配合物から再結品して、1-(4 ーフルオロフェニル)-6-[4-(メテルス コーストポロフェニル)-6-[4-(メテルス コーストポロフェニル)-6-[4-(メテルス コーストポロフェニル)-6-[4-(メテルス)

数点: 278-279°C(分解)

IR (x5=-2): 3150, 1655, 1620, 1600. 1510 cm<sup>-1</sup>

NHR (DHSO-d<sub>6</sub>, &): 3.27 (3H.s), 7.3-7.6 (7H.m), 7.95 (2H.d.J=8Hz)

Mass (m/z) : 384 (H\*)

実施例47と同様にして下記の化合物(実施例48-1)および48-2))を得る。

### 14 四平 3~141961 (57)

#### 宇 按保48

1) 1 - (4 - 7 + + 07 + - + ) - 5 - [4 -( イナルナナ ) フェニル ] - 3 - ( 5 - テトラゾ リルンピラゾール

助 点 : 242-243°C (分報)

IR (\*\*\*-\*) : 1605. 1510 cm-1

NHR (DHSO-de. 6 ) : 2.48 (3H.s). 7.1-7.6

/ OR . . )

Mass (m/z) : 352 (M\*)

2) 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 -チトラゾリル)ピラゾール

融点: 272-273°C(分解)

IR (#5.-\*) : 1615. 1510 cm-1

NHR (DHSO-dg. & ) : 2.79 (3H.s). 7.3-7.8

Hess (m/z) : 368 (H\*)

### 実施併49

エチル 4-「4-(ホルミルアミノ)フェニ ル 1 - 2 . 4 - ジオキソプタノエート( 6 g ) と

ニル ) - 5 - 「4 - (メナルナオ ) フェニル ] -3 - ピラゾールアミン(1 g)、アセトニトリル (1 ml) 解数(0 fml)および水(1.6ml)の根 合物に加える。離合物も0℃で30分間攪拌する。 得られた原合物を身化第一鎖(645mg)、鼻化ナ トリウム (582mg)、森化水岩酸 (1.7間) および \*(3 以)の収合物に80℃で少量づつ加まる。根 会数を80℃で30分間操搾し、トルエンで抽出す る。幼出物を水性し、乾燥機、萩圧濃縮する。得 られた技法をシリカゲル(10g)カラムクロマト グラフィーで積製して、3-プロモー1-(4-フルオロフェニル ) - 5 - 「 4 - ( メテルチオ ) フェニル 1 ピラゾール(0.36g)を結晶として得 # d : 98 - 99°C

IR (\*2\*-4) : 1600, 1510, 1680 cm-1

NMR (CDC1.. & ) : 2.48 (3H.s). 6.49 (1H.s). 6 9-7 3 (8H.m)

Hass (m/z) : 364 (H\*)

4 - フルオロフェニルヒドラジン塩粉塩(4.1g) の酢酸(30味)中級合物を100℃で2時間提拌す る。現会的を推察し、移摘を10%振覧(10粒)と メタノール (40ml)で60℃で2時間処理する。 疳 様を朝去し、務済を水に遊解する。得られた遊療 を中性とし、酢酸エチルで輸出する。 輸出物を水 **売し、乾燥後、減圧滞縮する。積清をエタノール** で挟冷して、5-(4-アミノフェニル)-1-( 4 - フルオロフ・ニル ) ピラゾールー 3 - カル ボン酸エチルエステル(3.4m)を結晶として得

融点: 158-180°C

IR (85+-4) : 3450, 3350, 3250, 1720, 1840, 1610. 1510 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDC1. 6): 1.42 (SH. t. J=7Hz). 4.44 (2H.q.J=7Hz). 6.5-7.4 (9H.m)

# Hens (m/z) : 325 (H\*) 客 施 供 50

亜硝酸ナトリウム(0.26g)の水(0.3m2) お 療を含塩素格で冷却した1-(4-フルオロフェ

# 安 施 例 51

4-70--1-(4-744072-4)-5- (4-(メナルナオ)フェニル 1 ピラゾール (1.94)とシアン化第一個(0.74)の場合物を 200°Cで 6時間加熱する。混合物を酢酸エチルで 給出し、抽出物を減圧濃縮する。残捨(0.95g) きシリカゲル(20g)カラムクロマトグラフィー に付し、クロロホルムで輸出して、1-(4-7.4 27 + 2.4 ) - 5 - [4 - (4 + 4 + + ) フェニル ] ピラゾールー 4 - カルボニトリル (0.95ま)を結晶として得る。

数点: 122-125°C

IR (x/s-x) : 2230, 1600, 1505 cm-1 NHR (CDCI .. & ) : 2.50 (3H.s). 7.0-7.8 (8H.

m), 8,00 (1H.m) Hess (m/z) : 509 (H\*)

### 実施例52

具素(0.9g)のジクロロメチン(2 ml)治療 も水冷した1-(4-フルオロフェニル)-5 - [ 4 - ( 4 + 4 + + ) フェニル ] ピラゾール

# 15 BS 平 3-141261 (58)

(1.5g)のジクロロノタン(10%) 節級に満下 する。 仮合物を5°0で1 時間度待し、無既散水業 ナトリウム前級カよび水で成冷し、乾燥後、成耳 繊細する。 残凌(1.9g) をエタノールから再当 して、4ープロモー1 - (4ープルオロフェニ ル) - 5 - [4-(メテルナオ)フェニル]ピラ ゾール(1.5g)を結晶として得る。

融点: 85 - 87℃

IR (x5:-4): 1600. 1510 cm<sup>-1</sup>

Hess (m/z) : 364. 362

### 史施例53

1-[4-(ノアルテオ)フェニル]ー3.3 - ビス(ノナルテオ)-2-プロペン-1-オン (2.7g)と4-フルオロフェニルヒドラジン米 初始(1.8g)の酢酸(15m3)中腹合物を100°Cで 7時間度付する。溶媒を増立し、競技をよグノー ルに溶解する。不溶物を確立し、酸液を設圧歯縮 する。残値をシリカゲル(28g)カウルクロマト グラフィーに付し、クロロホルエで閉ぶして、1 -(4-フルオロフェニル)-3-(ノナルナ

物に溶解する。有機層を分離し、水洗後、乾燥 し、残圧度能する。積機をエタノールから結晶化 して、1~(4~フルオロフェニル)~5~[4 メメルススホニルアミノ)フェニル)ピッソー ルー3~カルボニトリル(0.19g)を得る。

離点: 202-205℃

IR (x5.-A): 3160. 2250. 1615. 1510 cm<sup>-1</sup>
NMR (DMSO-D<sub>S</sub>,  $\delta$ ): 3.05 (3H.s). 7.1-7.5

(9H.m). 10.06 (1H.m)

Hess (m/z) : 356 (H\*). 277

#### 奥路例56

1-(2-ブミノー4-フルオロフェニル) 5-[4-(ケチルスルホニル)フェニル]ピラソール-3-カルポニトリル(0.87g)、沃化ノナル(0.85g) および炭酸カリウム(0.27g)の N.N-ジノナルホルムアミド(5 成)中配合物を45℃で1945間浸炉する。混合物を水に技ぎ、動敵エナルで始出する。能出物を米洗し、乾燥後、及圧濃縮する。改造(1 g)をリカゲル(15 g)カラムクロマトグラフィーに付し、クロロホ

IR (x5s-4) : 1590. 1510 cm-1

NMR (CDC1<sub>3</sub>. 6): 2.48 (3H.s), 2.59 (3R.s), 6.40 (1H.s), 6.9-7.4 (8H.s)

実施例 58と 同様に して下記の化合物 (実施 例 54)を得る。

### 安施债54

3 - ( / f h f f ) - 5 - [ 4 - ( / f h f f ) 7 x = h ] - 1 - ( 4 - = h o 7 x = h ) E

融点: 71-73℃

IR (x5.-x): 1595. 1515. 1600 cm<sup>-1</sup>

Mess (m/z) : 357 (H\*)

#### 実施例55

5 - (4 - アミノフェニル) - 1 - (4 - フル
オロフェニル) ビタゾール - 3 - カルボキサミド
(0.27g)と塩化メタンスルホニル(0.83g)の
ピリジン(5 叫) 中親合物を80℃で5時期接待す
8、膵臓を固生し、残強を動験エナルと水の組合

ルムで熔出する。

最初の商出被から1-[2-(ジメテルアミノ)-4-フルオロフェニル]-5-[4-(メテルアミノ)-4-フルオロフェニル]ピラソール-3-カルボニトリル(0.11g)を得る。

股点: 200-202°C

IR (x5==4) : 2250. 1620. 1500 cm  $^{-1}$  NHR (DMSO=dg. &) : 2.11 (6H, s), 3.21 (3H,

s). 6.7-7.9 (6H,m)

Hess (m/z) : 384 (H\*)

次の搾出液から1-[4-フルオロ-2-(メ ナルアミノ)フェニル-5-[4-(メナルスル ホニル)フェニル]ピラゾール-3-カルポニト リル(0.44g)を得る。

融点: 192-193℃

Nass (m/z) : 370 (H\*)

IR  $(xy_1-x)$ : 3450. 2260. 1620. 1530 cm<sup>-1</sup>

NHR (DHSO-d<sub>8</sub>,  $\delta$ ): 2.65 (3H.d.,J=3Hz). 3.23

(SH.s). 5.68 (1H.q.,J=3Hz). 6.3-8.0 (8H.s)

### 安施债57

1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (メテルテオ) - 5 - [4 - (メテルテオ) フェニル] ピ
ァゾール(0.73 a)、30% 通股化米第(1.5 ms)
カよび濃度酸(2 南)の前酸(10 ms) 中級合物 e
60℃ 4 年間限度する。溶減を優先に、現場を動
酸エテルに耐解する。溶液を投酸水离ナトリウム
水溶液 対よび水で膜次洗冷し、乾燥板、濃熱す
る。提進を耐能エテルとエクノールの配合物から
再越 品して、1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (メテルスルホニル) - 5 - [4 - (メテルスルホニル) フェニル] ピラゾール(0.54 a)を結
品として得る。

数点: 209-210℃ 1R (x2+-4): 1800, 1515 cm<sup>-1</sup>

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, & ) : 3.28 (3H.s). 3.38 (3H.s), 7.3-8.0 (9H.s)

Hess (m/z) : 594 (H\*)

Hess (m/z) : 332 (H\*)

実施例57と間様にして下記の化合物(実施例58)を得る。

IR (神智): 1600. 1510 cm<sup>-1</sup> NMR (CDC1<sub>3</sub>. 5): 2.44 (3H.s). 4.84 (2H.s). 6.49 (1H.s). 5.8-7.3 (8H.s)

次の府出校から酢酸1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(メテルチオ)フェニル]-3 -ビラゾリルメテル(0.5g)を胎状物として得

IR (解版): 1740. 1800. 1815 cm<sup>-1</sup>
NMR (CDC1<sub>3</sub>. &): 2.11 (38.s). 2.44 (3H.s).
5.14 (28.s). 6.46 (1H.s). 6.8-7.3

# 曳 热例 50

塩化アセナル (0.48g) の酢酸エテル (10m2) 溶液を水冷した1-(4-フルオロフェニル) -5-[4-(パテルナオ) フェニル] ピラゾール -3-イルパテルアミン (1.5g) とトリエテル アミン (1 g) の酢酸エテル (50m1 南原に 端下 する。 促合物を5で1時間便伸し、希塩酸、 設 酸水震ナトリッム溶液および水で酸改茂冷し、乾

#### 安施例58

3 - (メチルスルホニル) - 5 - [ 4 - (メチ ルスルホニル) フェニル] - 1 - (4 - ニトロ ・フェニル) ピラゾール

動き: 187 - 189°C

1R (#5=~4) : 1600. 1530. 1500 cm<sup>-1</sup>

#### 宇施何59

4 - フルオロー1 - [4-(ノナルナオ)フェニル]ブタンー1、3 - ジオン(2 g)と4 - フルオロフェニルとドラジン塩酸塩(1.8 g)の耐能(1041)中限合物を5時間選成する。荷もれた溶成と便能水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥、成圧繊和1 - 3 g)をリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロメナル)ー1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (メナルナオ)フェニル) "ラゾール(1.3 g)を始数物として得る。

機様、鎖圧機能する。N-(1-(4-フルオロ フェニル ) - 5 - [ 4 - ( メナルナオ ) フェニ ル 1 ピラゾールー 3 - イルメナル 1 アセトアミド を含む前記技術(2.5g)とm - クロロ過安息者 数(2.8g)のジクロロメタン(50㎡)中程合物 を宣復で一夜撹拌する。提合物を炭酸水素ナトリ ウム麻焼で焼搾し、頬圧濃縮する。Nー()-(4-フルオロフェニル)-5~[4~(メテル スルホニル ) フェニル ] ピラゾールー 3 ーイルメ ナルトアセトアミドを含む残留粉末(2.1g)に エタノール( 40 mt ) と標塩酸(15 mt ) を加える。 混合物を?時間激流し、機綿乾固する。残滞を水 に溶解し、溶液を水酸化ナトリウムでアルカリ性 とし、酢酸エテルで抽出する。抽出物を水洗し、 乾燥後、液圧濃縮する。得られた残渣(1.4g)を シリカゲル ( 100 g ) カラムクロマトグラフィー に付し、クロロホルムとメタノールの現合用模 (10:1)で疳出して、1~(4-フルオロフェ ニル ) - 5 - 「 4 - ( メチルスルホニル ) フェニ ル ] ピラゾールー 3 - イルメチルアミン

> 特許出願人 羅沢裏品工業株女会社 公司 代 理 人 弁理士 青 木 高 (中)